TÉS

aspectos médicos

MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ASUNTOS SOCIALES

INSTITUTO NACIONAL
DE SEGURIDAD E HIGIENE
EN EL TRABAJO

ESTRÉS
ASPECTOS MÉDICOS

2ª edición actualizada

TOMO II

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

CUARTA PARTE
(continuación)

CAPÍTULO 19

ESTRÉS Y TRASTORNOS REUMÁTICOS

Las afecciones reumáticas, especialmente los trastornos musculoesqueléticos, son motivo frecuente de consulta en el ámbito de la asistencia primaria. El estrés constituye un factor desencadenante y/o agravante de algunos trastornos del aparato locomotor.

Uno de los síntomas cardinales de las enfermedades reumáticas lo constituye el dolor, de forma que supone el motivo de consulta de la casi totalidad de los enfermos que padecen alguna afección articular. Por ello, antes de tratar las enfermedades reumáticas de forma pormenorizada y teniendo en cuenta la relación que existe entre el dolor y el estrés, puede resultar de utilidad repasar los conocimientos básicos relativos a la neuroanatomía, neurofisiología y neuroquímica del dolor lo que, a su vez, nos ayudará a entender la relación entre las enfermedades reumáticas y el estrés. Asimismo, partiendo del hecho de que en la génesis de algunas enfermedades articulares inflamatorias ha sido implicada la inflamación neurogénica nos referiremos a la misma en relación con las enfermedades articulares (ver capítulo 16).

I. DOLOR EN LAS AFECCIONES REUMÁTICAS

El dolor es una percepción que consta de una nocicepción inicial seguida por una fase emocional más lenta pero integrada. La nocicepción es el reconocimiento neural de un estímulo físico o químico potencialmente dañino. En la definición del dolor de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*International Association for the Study of Pain* – IASP) se integran tanto la sensación como la experiencia emocional de carácter desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial. (Para la IASP "e*l dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos*

de la misma"). El dolor viene determinado por el daño tisular y la nocicepción así como por aspectos sensitivos (discriminación), afectivos (motivación) y cognitivos (evaluación). La respuesta al dolor ocurre únicamente después del procesamiento a nivel central y de la inducción de un resultado emocional al estímulo nociceptivo. No se puede hablar de un centro específico del dolor, de forma que diversas estructuras del SNC como la corteza cerebral, el tálamo y el sistema límbico, están involucrados en el procesamiento del dolor.

Para Melzack, R (2000) el cerebro posee una red neural en la neuromatriz de la conciencia corporal que integra diferentes estímulos para producir el tipo de respuesta que provoca dolor. Esta neuromatriz de la conciencia corporal está formada por una red neural ampliamente distribuida, constituida por componentes somatosensoriales, límbicos y tálamocorticales que son responsables de las dimensiones senso-discriminativas, afectivo-motivacionales y evaluo-cognitivas de la experiencia del dolor. La arquitectura sináptica de la neuromatriz viene determinada por factores genéticos y sensoriales, y la respuesta de la neuromatriz (pautas de impulsos nerviosos con dimensiones temporales y espaciales diferentes) la producen programas neurales genéticamente integrados en la neuromatriz determinando las cualidades particulares y otras propiedades de la experiencia y la conducta del dolor. Diversos estímulos pueden actuar sobre los programas de la neuromatriz y contribuir a la respuesta neuroespecífica; entre estos estímulos se encuentran: 1. Estímulos sensoriales de receptores somáticos (cutáneos, viscerales y somáticos fásicos y tónicos). 2. Estímulos visuales y otros estímulos sensoriales que influyen en la interpretación cognitiva del entorno. 3. Estímulos cognitivos y emocionales fásicos y tónicos de otras áreas del cerebro. 4. Modulación inhibidora neural intrínseca inherente en todas las funciones cerebrales. 5. Actividad de los sistemas de regulación del estrés del organismo, como las citocinas y los sistemas: nervioso autónomo, inmune, endocrino y opiáceo.

El dolor en las afecciones reumáticas puede ser mecánico o inflamatorio. El dolor mecánico se caracteriza por desencadenarse al movilizar la articulación afecta, ceder fácilmente con el reposo, y aunque se instaure de nuevo al iniciar los movimientos, cede o se alivia en gran manera al continuar los mismos pudiendo reactivarse si se fuerza la articulación. No limitar de forma importante la movilidad articular ni todos los movimientos de la articulación inducen dolor. El dolor inflamatorio es de predominio matutino, no cede fácilmente con el reposo y con frecuencia impide el sueño, no sólo no desaparece con el movimiento de la articulación afecta sino que aumenta con el mismo e incluso todos los movimientos articulares de la articulación inducen dolor si bien de manera desigual. Además en el dolor inflamatorio suelen existir otros signos inflamatorios, manifestaciones sistémicas y pruebas de laboratorio indicativas de inflamación.

Al hablar del dolor hay que diferenciar cuatro conceptos estrechamente relacionados como son: la nocicepción, el dolor, el sufrimiento y las conductas de dolor:

A) La nocicepción hace referencia a los fenómenos biológicos desencadenados por la acción de estímulos nocivos que implican exclusivamente la excitación de los receptores del dolor o nociceptores. Así como la excitación de estos receptores puede originar percepción de dolor, éste puede experimentarse en ausencia de nocicepción. De esta forma se puede decir que sólo existe dolor cuando interviene el encéfalo.

B) El dolor es la percepción que el sujeto experimenta con todos sus componentes sensoriales, emocionales y discriminativos.

C) El sufrimiento es una reacción afectiva negativa inducida por varios estados psicológicos como el dolor, el estrés, la ansiedad y el miedo. Es frecuente que describamos el sufrimiento como dolor

D) Las conductas de dolor son una consecuencia del dolor y del sufrimiento y hacen referencia a las conductas que el paciente hace, o deja de hacer, cuando existe una lesión tisular como quejarse, llorar, solicitar incapacidad, etc.

La relación entre estrés y afecciones reumáticas pasa por el conocimiento de las estructuras y vías relacionadas con el dolor. Revisaremos, pues, de forma concisa la anatomía y la neuroquímica del dolor, los circuitos neuronales que regulan la percepción del dolor y la integración de los diversos sistemas.

1. Anatomía del dolor

Las estructuras que intervienen de manera más o menos directa en la percepción del dolor son: 1) Receptores sensitivos. 2) Fibras nerviosas aferentes. 3) Sustancia gris de la médula espinal. 4) Vías ascendentes. 5) Tálamo. 6) Estructuras subcorticales. 7) Estructuras corticales.

1. Receptores sensitivos. La nocicepción se produce mediante el estímulo de receptores específicos o nociceptores. Estos receptores pueden responder a estímulos lesivos, a sustancias liberadas en el tejido lesionado, como la histamina y la bradicinina, a alteraciones del pH y al incremento de algunos iones. Neurotransmisores de los nociceptores son el glutamato (el principal), la SP y el CGRP. Se conocen tres tipos de nociceptores: de tipo mecánico, de tipo térmico y polimodales que están ampliamente distribuidos por la piel y los tejidos profundos. En las estructuras articulares se pueden encontrar otro tipo de receptores, los denominados "nociceptores silentes" que responden a la distensión y el estiramiento o a la liberación de mediadores inflamatorios. (*Los nociceptores silentes son neuronas sensitivas con un alto umbral de despolarización, localizados en la pared visceral y estructuras articulares. Estas neuronas son silentes a menos que sean*

sometidas a una severa deformación y los axones procedentes de las mismas hacen sinapsis con las neuronas del asta dorsal de la médula. Los receptores silentes despolarizados dan respuesta a las sensaciones de «dolor referido»). La activación de los nociceptores origina potenciales de acción que inducen, a su vez, la liberación de neurotransmisores en el asta dorsal de la médula espinal, siendo los principales el glutamato, que da lugar a potenciales sinápticos rápidos en las neuronas del asta dorsal mediados por AMPA, y la SP, liberada en la mayor parte de las terminaciones nerviosas tipo C. Las fibras aferentes de los ganglios de la raíz dorsal pueden liberar antidrómicamente sustancias químicas proinflamatorias originando la inflamación neurogénica de los tejidos lesionados.

2. Fibras aferentes. Las fibras provenientes de los receptores periféricos siguen el trayecto de los nervios y penetran en el asta dorsal de la médula espinal. El cuerpo celular de estas fibras se encuentra situado en el ganglio dorsal de la raíz dorsal, con la excepción de las fibras sensitivas de los nervios craneales que tienen el cuerpo celular en los núcleos del tronco cerebral. Se distinguen dos tipos de fibras: A. Fibras Aδ, mielínicas, con un diámetro de 1-6 mm y una velocidad de conducción entre 4 m/s y 36 m/s. Transmiten la información que procede de nociceptores de tipo mecánico y térmico; no evocan el componente afectivo de la experiencia sensorial y son las responsables del dolor agudo (primer dolor). B. Fibras C, amielínicas, con un diámetro de 0,2-1,5 mm y una velocidad de conducción que varía entre 0,4 m/s y 2 m/s. Transmiten la información procedente de nociceptores polimodales. Son especialmente abundantes en la piel. Son las responsables del dolor persistente posterior al dolor agudo (segundo dolor) y evocan el componente afectivo. Ambos tipos de fibras contienen neuropéptidos como la SP y el CGRP.

3. Sustancia gris de la médula espinal. La mayoría de las fibras Aδ y C terminan en neuronas nociceptoras del asta dorsal de la médula espinal, las cuales se agrupan configurando láminas aplanadas (láminas de Rexed), de las que han sido definidas un total de 10 láminas. Estas neuronas nociceptoras se localizan principalmente en la lámina I y constituyen la vía de transmisión de la información nociceptora específica y se proyectan en los haces espinotalámicos así como en el haz espinotectal.

4. Vías ascendentes. La información nociceptiva es transmitida al encéfalo mediante tractos que se originan en las neuronas de proyección del asta dorsal de la médula o del núcleo espinal del trigémino. Estas vías ascendentes son de carácter monosináptico o polisináptico. Las primeras proyectan directamente hacia los centros superiores y están formadas por el tracto espinotalámico, que es el más importante para la transmisión de la información nociceptiva; el tracto trigéminotalámico, que transmite los estímulos nociceptivos procedentes del rostro, cavidad oral y parte de la región dorsal de la cabeza; el tracto

espinorreticular, que termina en los núcleos mediales de la Formación Reticular (FR) y se asocia a la reacción de alerta ante los estímulos dolorosos y a los aspectos emocionales de la estimulación sensitiva somática; el tracto espinomesencefálico que, asociado con los aspectos afectivos de la percepción dolorosa, termina en diversas estructuras como la FR, en la SGP, en el núcleo parabraquial y en el tubérculo cuadrigémino superior; el tracto espinoparabraquial (el núcleo parabraquial integra las respuestas vegetativas y motivacionales ante el dolor); y el tracto espinohipotalámico que, según parece, interviene en la activación de las respuestas vegetativas y emocionales a los estímulos nociceptivos. Los tractos polisinápticos están formados por: el tracto espinocervical, constituido por fibras que establecen sinapsis con las neuronas del núcleo cervical lateral cuyos axones proyecta al núcleo ventral posterolateral del tálamo; y las fibras postsinápticas del sistema de la columna dorsal-lemnisco medial, que parecen constituir una vía alternativa para la transmisión de la información nociceptiva de tipo visceral.

5. Tálamo. Es la estructura del SNC a la que llega la mayor parte de la información sensitiva para su procesamiento y posterior proyección a la corteza cerebral. Los axones sensoriales terminan en un área somatosensorial específica del tálamo, el núcleo ventrobasal que se subdivide en núcleo ventral posterolateral (VPL), que recibe aferencias del tronco y extremidades, y el núcleo ventral posteromedial (VPM), al que llegan proyecciones procedentes del trigémino. Aunque no se conoce con certeza la función del tálamo en el procesamiento de la información nociceptiva, existen evidencias, obtenidas mediante el registro de potenciales evocados, de que el tálamo recibe información nociceptiva bien organizada topográficamente. Por otro lado, los resultados de estimulación eléctrica y el efecto de algunas lesiones del tálamo apoyan la noción de que el tálamo es una estructura fundamental para el procesamiento sensorial de tipo discriminativo de la nocicepción y de la modulación afectiva del dolor.

6. Estructuras subcorticales implicadas en la nocicepción son: a) La amígdala, que está directamente conectada con las estructuras nociceptoras de la médula espinal por medio del tracto espinoparabraquioamigdalino. Mediante sus núcleos basolaterales añade significado emocional a los estímulos sensitivos somáticos y viscerales, mediante su conexión con el hipotálamo facilita el substrato para el aprendizaje del significado emocional de los estímulos sensitivos. Por otra parte, su conexión con la corteza prefrontal y la circunvolución del cíngulo permite estimar la situación emocional. b) El hipocampo, que, aunque no esté implicado en la percepción del dolor ni en las conductas de evitación ante el dolor, permite responder adecuadamente ante la percepción por el individuo de que una situación es peligrosa. El hipocampo junto a la amígdala, la circunvolución del cíngulo, la ínsula y la corteza prefrontal constituyen una red que integra información relacionada con el dolor. c) La habénula, que está implicada en el control del dolor,

si bien no es una estructura esencial en el mismo. d) El hipotálamo, que recibe información nociceptiva por el tracto espinohipotalámico; desde el área preóptica conecta con la sustancia gris periacueductal (SGP) y la región rostroventral del bulbo que son estructuras relacionadas con el control de la llegada de los estímulos dolorosos al SNC y con la iniciación de las conductas de agresión y defensa. e) El cerebelo y el núcleo lenticular, que probablemente actúan en la selección de la respuesta motora al estímulo.

7. Estructuras corticales. Las localizaciones corticales que intervienen en el procesamiento de la información dolorosa incluyen: a) Área sensitiva primaria (área SI), que recibe impulsos procedentes del tálamo. b) Área sensitiva secundaria (área SII), que recibe las señales procedentes del área SI. Estas dos áreas están relacionadas con el componente de discriminación sensorial del dolor. c) Corteza insular, fundamentalmente la parte posterior, a la que se atribuye un cometido en los aspectos emocionales de la percepción del dolor y también en relación con la memoria. d) Corteza cingulada anterior, que está involucrado en el procesamiento del dolor, siendo considerado el elemento fundamental del denominado "sistema medial" del procesamiento del dolor; parece estar relacionado con el componente afectivo de los estímulos nociceptivos, en la selección de la respuesta motora adecuada y en los mecanismos de aprendizaje asociados con la predicción y la evitación del dolor. e) Área promotora y motora suplementaria de la corteza (áreas supramotoras), que son áreas importantes para organizar y planificar los movimientos complejos y proporcionar la respuesta motora adecuada a cada estímulo sensorial. f) Porción dorsolateral de la corteza prefrontal que se activa por estímulos dolorosos al estar implicada en la organización de la conducta y de la atención ante el dolor. Hay que resaltar que lesiones de la corteza sensitiva, de la circunvolución del cíngulo o de la corteza insular no se acompañan de la abolición de la sensación consciente del dolor aunque sí influye en otros aspectos de la percepción del dolor.

2. Circuitos neuronales que regulan la percepción del dolor

En el SNC existen diversos circuitos neuronales que llevan a cabo de manera permanente la modulación de las vías nociceptivas aferentes. El primer nivel de modulación se sitúa en la médula espinal y está relacionada con las conexiones que establecen las fibras aferentes nociceptivas y las fibras aferentes no nociceptivas, de forma que la información nociceptiva es regulada por la actividad de las fibras aferentes mielinizadas no relacionadas directamente con la transmisión del dolor. Según la Teoría del Umbral de Dolor o de la Puerta de Control la información nociceptiva podría quedar inhibida a nivel de la lámina II por la acción de interneuronas inhibidoras activadas por fibras no nociceptivas; dichas

interneuronas inhibirían la descarga de las neuronas de la lámina V y, por tanto, la salida de la información nociceptiva. Por su parte, las fibras nociceptivas que excitan las neuronas de la lámina V inhiben las interneuronas inhibidoras de la lámina II, lo que permite la salida de la información nociceptiva. Actualmente se considera que la transmisión del dolor puede ser inhibida tanto por fibras aferentes presinápticas como postsinápticas periféricas y también por fibras descendentes de origen central.

Los sistemas moduladores del dolor son:

A. Sistemas inhibidores descendentes mediados por los opioides endógenos

Los opioides endógenos (encefalinas, β-endorfinas y dinorfinas: las encefalinas y dinorfinas se localizan fundamentalmente en las neuronas de la SGP, porción rostroventral del bulbo y en las láminas I y II del asta medular dorsal; las β-endorfinas se encuentran en las neuronas hipotalámicas que proyectan a la SGP y a los núcleos noradrenérgicos del tronco cerebral) actúan en varios circuitos moduladores del dolor por medio de mecanismos inhibitorios de tipo presináptico y post-sináptico:

A. Fibras descendentes originadas en la SGP. Estas fibras proyectan a los núcleos del rafe relacionados con la supresión del dolor, donde ejercen una acción excitatoria. Desde estos núcleos salen fibras descendentes destinadas a las neuronas de las láminas I, II y V del asta dorsal y con las de la porción caudal del núcleo espinal del trigémino donde tienen una acción inhibidora y reguladora, por ello, de la entrada de señales nociceptivas.

B. Fibras descendentes procedentes del locus cerúleus dirigidas a la médula espinal y la *pars caudalis* del núcleo espinal del trigémino. Estas fibras bloquean la salida de información de las neuronas de las láminas I y V del asta dorsal, mediante acciones inhibidoras mediadas por receptores α-adrenérgicos.

B. Otros elementos inhibidores descendentes

A. Fibras corticales descendentes. Provienen fundamentalmente de la corteza sensitiva y viajan con las fibras de la vía piramidal.

Los sistemas descendentes originados en el tronco cerebral y en otras áreas cerebrales llevan a cabo un importante cometido modulando e integrando la sensación nociceptiva. Estos sistemas descendentes disminuyen la liberación de neurotransmisores desde las terminaciones aferentes nociceptivas. Los sistemas moduladores están interrelacionados de forma que una vez llega la información

nociceptiva al asta dorsal de la médula espinal a través de las fibras C, las neuronas de la lámina II pueden resultar inhibidas postsinápticamente:

a) por interneuronas de tipo encefalinérgico activadas por fibras mielinizadas que aportan, asimismo, información sensitiva al asta dorsal;
b) por fibras inhibidoras procedentes del núcleo magno del rafe o del locus cerúleus que son activados, a su vez, por la SGP; ésta es activada por el tracto espinorreticular, diversos núcleos del tronco cerebral y áreas corticales o subcorticales, lo que hace de la SGP una estructura fundamental en la modulación del dolor.

Se considera que estos sistemas moduladores constituyen un mecanismo adaptativo del individuo ya que, ante determinadas situaciones, el estrés generado por el dolor puede dar lugar a conductas (reflejo de retirada, huída, etc.) que pueden resultar desfavorables. De esta manera, las reacciones al dolor, durante el estrés inducido por estas situaciones, pueden ser suprimidas a favor de una conducta más adaptativa. Por ejemplo, las reacciones que disminuyen o anulan la percepción dolorosa en situaciones en que existe riesgo para la supervivencia del sujeto o en situaciones de competición extrema, o situaciones en las que el individuo tiene centrada la atención en una actividad determinada en la que se generan procesos cognitivos que pueden modular la percepción del dolor. En la modulación producida por el estrés intervendrían tanto los sistemas opiáceos endógenos como otros sistemas inhibidores.

Integración de los diversos sistemas

Son múltiples las vías por las que llega la información nociceptiva a los centros corticales y subcorticales donde aquélla es elaborada y donde, tras la valoración de la situación en la que se ha producido el estímulo nociceptivo, del estado anímico del sujeto y del recuerdo de situaciones anteriores, se originará la respuesta adecuada que, por una parte, puede poner en marcha determinados circuitos moduladores del dolor localizados en diversos niveles del sistema nervioso y, por otra, puede provocar reacciones motoras y vegetativas. Se reconocen dos sistemas, cada uno de los cuales está integrado por diversas vías, mediante los cuales la información nociceptiva llega a los centros nerviosos superiores. Ambos sistemas contribuirían de forma diferente a la dimensión psicológica de la experiencia dolorosa (Figura 19.1).

A) El sistema medial incluiría la SGP del mesencéfalo y los núcleos talámicos mediales e intralaminares que proyectan a la circunvolución del cíngulo y otras estructuras límbicas y corteza prefrontal. Este sistema estaría principalmente

relacionado con la dimensión afectivo-motivadora, es decir, sería el responsable del componente afectivo del dolor, con la sensación de intenso displacer y los aspectos emocionales que acompañan al dolor.

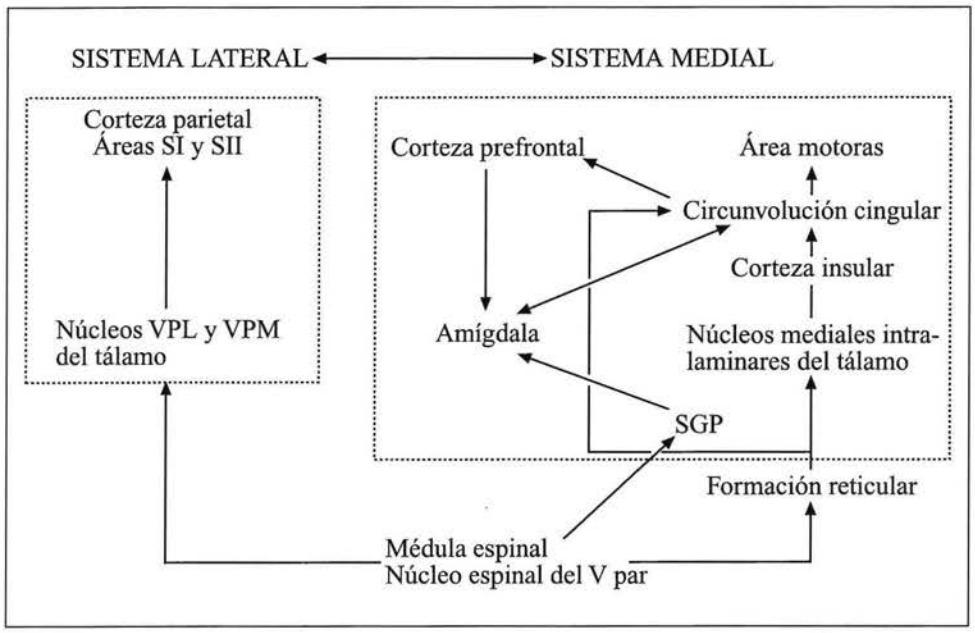


FIGURA 19.1. Sistemas de procesamiento de la información nociceptiva. El sistema medial sería el responsable del componente afectivo del dolor. El sistema lateral estaría relacionado con la localización exacta del estímulo doloroso, con su intensidad y con su calidad.

B) El sistema lateral incluiría los núcleos ventral posterolateral y ventral posteromedial del tálamo (VPL y VPM, respectivamente) que proyectan a corteza parietal y conduciría información relacionada con las dimensiones discriminativosensoriales del dolor; dicho con otras palabras: sería el responsable de la localización exacta del estímulo doloroso.

Sin embargo, otro modelo sugiere que el sistema lateral estaría implicado preferentemente con los estímulos nocivos de aparición súbita y por lo tanto relacionado con la modalidad de la amenaza de daño que implica dolor y el sistema medial tendría que ver con componentes persistentes del dolor y estaría así mejor adaptado para mediar en las señales relacionadas con lesiones tisulares ya instaladas.

Neuroquímica del dolor

Existe un gran número de mediadores químicos y sustancias transmisoras implicados en el dolor, tanto a nivel periférico (lugar de la lesión) como en el SNC. La sensación final de dolor dependerá por tanto de la interacción entre estos transmisores. La nocicepción se inicia con la activación de los receptores que resulta, pues, imprescindible para la acción de los transmisores y mediadores químicos. Algunos receptores son excitatorios y otros inhibitorios, unos producen grandes cambios en la actividad neural mientras que otros producen cambios leves o moderados. La estimulación de receptores excitatorios produce una activación neuronal, aumentando la liberación de transmisor y la excitabilidad neuronal. Por el contrario, la estimulación de receptores inhibitorios disminuye la actividad neuronal, reduciendo la liberación de transmisor y haciendo las neuronas menos excitables. Los receptores excitatorios son claves en la generación de dolor y en su transmisión, y la analgesia puede ser producida tanto por activación de sistemas inhibitorios como por el bloqueo de los sistemas excitatorios.

En la actualidad la transmisión del dolor se considera el resultado de un balance entre diversos sistemas de transmisores, tanto de carácter excitatorio como inhibitorio y tanto a nivel periférico como central, que convergen especialmente en la médula espinal. Una consecuencia de este complejo proceso es la distinta respuesta que muestra cada individuo frente a un mismo estímulo nociceptivo.

En la activación de un nociceptor se pueden distinguir dos situaciones: la estimulación de un nociceptor no sensibilizado previamente, y la estimulación de dicho nociceptor inmerso en un «ambiente inflamatorio» característico de procesos lesivos más duraderos. En el primer caso la aplicación de un estímulo induce la despolarización de la membrana del nociceptor y la generación de un potencial de acción hacia el asta dorsal que se transmitirá posteriormente a los centros superiores. Si el estímulo es de una intensidad suficiente para causar dolor, pero no claramente lesivo, se producirá la percepción dolorosa, recuperando el nociceptor en breve tiempo su sensibilidad basal. En el segundo caso, de mayor trascendencia clínica, aparecen fenómenos de sensibilización, hiperalgesia periférica, que modifican el estado basal del nociceptor, modificando la respuesta habitual frente a un estímulo nociceptivo.

Mediadores implicados en la activación y sensibilización de los nociceptores son: 1) Hidrogeniones, que aparecen en los exudados inflamatorios. 2) Adenosintrifosfato (ATP). 3) Serotonina, que interviene en los mecanismos del dolor por diversas vías: a nivel periférico, la lesión tisular produce su liberación, facilitando la activación de nociceptores periféricos; a nivel central, las neuronas serotoninérgicas están implicadas en la transmisión nociceptiva y en la inhibición

del dolor inducida por agonistas opiáceos. También tiene un efecto inhibitorio en la transmisión del dolor en de la médula espinal y en el cerebro, en efecto mediado por la activación de receptores 5-HT_1, y más concretamente los 5-HT_{1B}, ya que los 5-HT_{1A} parece que facilitan la respuesta nociceptiva. Los receptores 5-HT_2 tienen una localización supraespinal e influencian sistemas inhibitorios descendentes. 4) Noradrenalina, que carece de acción sobre los nociceptores intactos; por el contrario activa receptores lesionados (que expresan adrenorreceptores-α) o los sensibiliza a través de la síntesis de PGI2. 5) Histamina, si bien su papel como activador directo de los nociceptores es cuestionada. 6) Bradicinina, que resulta de la acción de proteasas tisulares y plasmáticas y que induce la activación de fosfolipasa C y A2: la primera despolariza la membrana del nociceptor y la segunda sensibiliza el nociceptor a través de la síntesis de eicosanoides. 7) Prostaglandinas (PG), que juegan un importante papel en la sensibilización de los nociceptores a la bradicinina y otros mediadores químicos. 8) Leucotrienos, que contribuyen a la síntesis de eicosanoides y de esta manera contribuyen a la sensibilización de los nociceptores. 9) Citocinas, que activando la síntesis y liberación de PG estimulan indirectamente los nociceptores. 10) Factor de crecimiento nervioso, cuya producción se incrementa en los tejidos inflamados; aumentando la expresión de SP y CGRP en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal y de la transmisión mediada por receptores NMDA en las astas posteriores de la médula espinal puede conducir a la sensibilización central e hiperalgesia térmica y mecánica. 11) Opioides. Las fibras sensoriales y simpáticas del sistema nervioso periférico expresan receptores opioides en la piel y articulaciones, plexo submucoso intestinal, vejiga urinaria y conducto deferente, si bien en piel y articulaciones sólo se expresan dichos receptores tras una lesión tisular y en la inflamación. Es en la fase inicial del proceso inflamatorio cuando aparecen los efectos antinociceptivos de los opioides en la periferia, en que disminuye la excitabilidad de la neurona primaria aferente. En fases tardías de la inflamación existe un transporte axonal de receptores opioides hacia las terminales sensoriales. 12) SP, que es liberada por las terminales periféricos de los nociceptores activados por estímulos nociceptivos, contribuyendo a la respuesta inflamatoria y a la sensibilización de nociceptores (la sustancia P no produce una activación directa de los mismos). 13) Óxido nítrico (NO). Está involucrado en el proceso de la transmisión dolorosa, tanto a nivel periférico como central si bien su función en la transmisión dolorosa no está todavía bien definido; no obstante, se sabe que está implicado en la analgesia inducida por AINES, opiáceos y anestésicos locales.

En resumen, la activación de los nociceptores a cargo de diversas sustancias endógenas origina potenciales receptores que se traducen en potenciales de acción conducidos por fibras nerviosas en dirección central hasta contactar con las neuronas de segundo orden, localizadas en el asta dorsal de la médula. Por otra parte, la hiperalgesia periférica originada actúa como desencadenante de la

hipersensibilidad central en la médula espinal, por lo que bloqueando o reduciendo la activación de los nociceptores en la periferia pueden prevenirse alteraciones centrales.

I. Neuroquímica de las aferencias primarias

Las neuronas sensoriales primarias, mediante la liberación de determinados neurotransmisores, son las encargadas de transferir la correspondiente información hacia el SNC. Estos neurotransmisores son de tres tipos: aminoácidos, ATP y péptidos. 1) Aminoácidos: glutamato, aspartato, ácido cisteico, ácido homocisteico y N-acetilaspartilglutamato son neurotransmisores excitadores. El L-glutamato, presente en el 45%-70 % de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal es el de mayor implicación en la transmisión de información por las aferencias primarias, actuando como agonista de todos los subtipos de receptores para aminoácidos excitatorios. Este aminoácido es considerado como el neurotransmisor responsable de los potenciales postsinápticos excitatorios rápidos producidos en las neuronas espinales por la estimulación de determinadas aferencias primarias. 2) ATP, presente en menor proporción en las aferencias primarias, parece actuar, como el glutamato, como un neurotransmisor rápido. 3) Péptidos (SP, CGRP, somatostatina y galanina). Son considerados como neurotransmisores sinápticos lentos. Las aferencias primarias que contienen SP se encuentran ampliamente distribuidas en las zonas dorsales y ventrales de la médula espinal. Parece actuar como un neurotransmisor excitador lento o neuromodulador de la información nociceptiva, potenciando también los efectos excitadores del grutamato. No obstante, al inhibir algunas subpoblaciones de neuronas espinales nociceptivas, puede poseer una acción analgésica. El CGRP potencia los efectos de la SP y regula la liberación de glutamato. Somatostatina y galanina tienen también efectos excitatorios e inhibitorios sobre la transmisión nociceptiva.

II. Procesamiento de la información en el SNC

La información nociceptiva que llega a la médula espinal sufre un primer procesamiento mediante sistemas de control segmentarios (circuitos intrínsecamente espinales) y descendentes (encefálico-espinales). A este nivel pueden producirse respuestas reflejas a estímulos nocivos sin la intervención previa de la conciencia. Tras su procesamiento a nivel espinal, la información nociceptiva llega a los centros nerviosos superiores donde, además de originarse respuestas vegetativas, motoras y emocionales, se hace consciente. No obstante, en este recorrido la información nociceptiva es sometida a diversas modulaciones en diferentes áreas del SNC con la participación de diferentes sistemas neuroquímicos.

A. Modulación de la información en el asta dorsal de la médula espinal. Neurotransmisores implicados

La respuesta de las neuronas del asta dorsal de la médula depende de la naturaleza de la información nociceptiva aferente y de la interacción de sistemas neuronales intrínsecos, descendentes o periféricos, que actúan bien facilitando, bien inhibiendo la transmisión del impulso aferente.

Los estímulos aferentes pueden ser de alto o de bajo umbral. 1) Facilitación de las respuestas a estímulos de alto umbral. La estimulación repetida de fibras C conduce a un aumento del tamaño de los campos receptivos y de la respuesta de las neuronas nociceptivas espinales, fenómeno conocido como *wind-up* mediado por glutamato y por SP que, liberados de aferencias primarias de tipo C, activan receptores NMDA y NK1 que, a través de la entrada de iones Ca^{2+}, dan lugar a un incremento de la síntesis de prostaglandinas y de segundos mensajeros como ON, PKC y α-calcio-calmodulina cinasa II (αCaMKII). Estas sustancias son importantes en el mantenimiento de situaciones de hiperalgesia y alodinia asociadas a lesiones periféricas. 2) Supresión de las respuestas a estímulos de alto umbral. La reducción de la excitación espinal evocada por la estimulación de aferentes primarios de alto umbral implica a diversos neurotransmisores: opioides, noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina, glutamato, adenosina, GABA, neurotensina y NPY. La supresión de la actividad espinal generada por estímulos nociceptivos puede deberse a una acción pre- o postsináptica. Receptores opioides μ y δ y α_2-adrenérgicos están localizados presinápticamente y su activación conduce a la disminución de la liberación de péptidos. Por otra parte, la mayoría de los neurotransmisores anteriormente citados inducen efectos postsinápticos sobre neuronas de proyección espinoencefálicas o sobre circuitos intrínsecos a la médula espinal. Estos sistemas pueden ser más importantes en la regulación de las respuestas espinales frente a impulsos aferentes continuados. 3) Procesamiento de estímulos de bajo umbral. Estos estímulos normalmente no inducen dolor debido a la activación tónica de interneuronas glicinérgicas y/o gabaérgicas en las astas dorsales. Una alteración de la función inhibidora de estos circuitos puede propiciar la aparición de alodinia o hiperestesia en respuesta a lesiones de nervios periféricos.

Una vez que ha sido procesada la señal nociceptiva aferente a nivel espinal se dirige al encéfalo a través de diferentes vías espinoencefálicas ya descritas anteriormente. Las neuronas espinales que proyectan a centros del encéfalo contienen neurotransmisores peptidérgicos como la SP, la somatostatina y el VIP, y glutamato (aminoácido excitador).

B. Modulación supraespinal

Sabemos que diversos centros supraespinales modulan las aferencias nociceptivas siendo la SGP, el bulbo rostral ventromedial (BRVM), el tegmento pontino dorsolateral y las láminas superficiales del asta dorsal las estructuras mejor estudiadas, destacando el sistema que conecta la SGP y la Formación Reticular mesencefálica con el BRVM y el tegmento pontino dorsolateral y el que conecta estos últimos con láminas espinales que contienen neuronas que proyectan a encéfalo. La activación de la SGP por aminoácidos excitatorios, opioides u otros péptidos tiene un efecto inhibidor y constituye una vía inhibidora descendente bulboespinal, siendo la serotonina y la noradrenalina los mediadores de este control descendente.

La modulación supraespinal de los estímulos nociceptivos probablemente se produce en cualquiera de las estaciones de relevo, espinales o supraespinales de aquellos a través de un efecto inhibitorio pre- o postsináptico.

Los neurotransmisores implicados en la regulación supraespinal son: a) Opioides. Tanto la SGP como el BRVM responden a la inyección de opioides o a la estimulación eléctrica induciendo analgesia. La SGP contiene receptores opioides μ y encefalinas, dinorfinas y β-endorfinas, y en el BRVM muchas de sus neuronas contienen encefalinas. b) Noradrenalina (NA). Los núcleos noradrenérgicos terminan en las láminas I, II, IV, VI y X donde actúan a través de receptores α_2. c) Serotonina. Del BRVM nace la vía serotoninérgica descendente más importante para el control de la nocicepción, terminando en las láminas I, II, VI y VII del asta dorsal de la médula. Por regla general, estas vías serotoninérgicas tienen carácter inhibitorio aunque esto depende del estímulo nociceptivo y del área considerada. d) GABA. Neurotransmisor inhibidor que juega un papel decisivo previniendo la acción excitadora del glutamato. Produce hiperpolarización de la membrana en efecto mediado por receptores postsinápticos $GABA_A$ y $GABA_B$ y disminuye la liberación de neurotransmisores activando receptores $GABA_B$.

Tipos de dolor en las afecciones reumáticas

Dolor inflamatorio

El dolor nociceptivo de tipo inflamatorio es desencadenado por lesiones tisulares que dan lugar a una respuesta inflamatoria que, a su vez, origina la estimulación directa de los nociceptores. Es causado por rupturas tisulares, presiones intensas que ocasionan isquemia o daño tisular, quemaduras, frío intenso o prolongado y lesiones químicas. Las células lesionadas liberan una gran variedad de sustancias o las sintetizan durante los eventos que siguen a la lesión. Algunas de estas sustancias actúan

sensibilizando a los nociceptores y otras los activan directamente. Entre las primeras figuran las prostaglandinas, los leucotrienos y la SP; los iones K^+, la serotonina, la bradicinina y la histamina son activadores. La lesión tisular también origina cambios vasculares locales como los que conforman: 1) La denominada triple respuesta de Lewis: vasoconstricción refleja en la piel de la zona afectada, seguida a los pocos segundos por una vasodilatación compensadora y, finalmente, por la extravasación de líquidos y edema local. 2) La inflamación neurogénica, producida por la liberación retrógrada de sustancias proinflamatorias en la terminal nerviosa estimulada.

Dolor muscular

El dolor muscular se percibe como un calambre, como cansancio o como ardor localizado. Suele ser mal localizado y habitualmente se refiere a otros tejidos somáticos profundos como, por ejemplo, la articulación sobre la que actúa el músculo. Puede ser ocasionado por lesiones directas del músculo, por fatiga debida a un ejercicio excesivo o a isquemia. Según datos procedentes de experimentación animal, la hiperexcitabilidad de las neuronas de las astas posteriores de la médula espinal, por activación de receptores de la sustancia P y de glutamato, es una posible causa de la hiperalgesia muscular y del dolor referido.

Dolor miofascial

Es un tipo de dolor musculoesquelético agudo o crónico, caracterizado por la presencia de "puntos gatillo", así denominadas las zonas de hiperirritabilidad en un músculo o en el tejido conjuntivo asociado que al ser comprimidos producen dolor local y, si son suficientemente hipersensibles, originan dolor y sensibilidad referidos junto a fenómenos vegetativos. Actualmente la hipótesis etiológica dominante se centra en una disfunción de la placa motora, como consecuencia de una sobrecarga muscular inicial debida a un uso excesivo o a un traumatismo, que originaría a una liberación excesiva de acetilcolina con despolarización prolongada y contracción sostenida del músculo, lo que llevaría a una compresión de los pequeños vasos sanguíneos, a isquemia tisular local, a la liberación de bradicinina y la excitación de los nociceptores (Mense, S et al., 2004).

Dolor en las afecciones reumáticas y trastornos del sueño

La mayoría de los estudios de la interacción entre dolor y sueño se han efectuado en pacientes con trastornos musculoesqueléticos donde se ha señalado una alta prevalencia de trastornos del sueño.

Sabemos que el sueño es un proceso indispensable para el ser humano (ver capítulo 29) constituyendo un proceso restaurador durante el que se liberan hormonas anabólicas y se realza la función inmune. El dolor y otros componentes de la enfermedad pueden influir en el proceso del sueño y alterar parámetros esenciales que interactúan con el propio proceso patológico. Muchos de los síntomas que presentan de día los enfermos reumáticos como el dolor, la rigidez y la fatiga pueden estar íntimamente relacionados con un patrón de sueño no reparador asociado con la enfermedad.

Los trastornos del sueño en pacientes con afecciones reumáticas han sido objeto de numerosos estudios. En enfermedades como la fibromialgia, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la osteoartritis y el dolor lumbar se han descrito alteraciones del sueño. Estas alteraciones pueden estar relacionadas con la macroestructura (parámetros subjetivos) o la microestructura (parámetros objetivos, fundamentalmente derivados de la polisomnografía) del mismo. En líneas generales, el sueño es típicamente más superficial y fragmentado y algunos estudios han mostrado una alta incidencia de trastornos primarios del sueño como parasomnia (movimientos periódicos de la pierna durante el sueño) y apnea del sueño. En la fibromialgia y la artritis reumatoide existen las citadas alteraciones y un incremento de las ondas alfa en el EEG; en la fibromialgia existe una disminución de las frecuencias más bajas en el análisis espectral. (La medición del poder espectral consiste en cuantificar los cambios en frecuencia y amplitud del EEG). En el síndrome de Sjögren se han descrito alteraciones de la eficiencia del sueño y un aumento de la vigilia. En la osteoartritis existe un incremento del sueño NREM 1, más movimientos el cuerpo y un patrón *alfa* en el EEG. En la espondilitis anquilopoyética sueño NREM 1, sueño de ondas lentas y quejas de dolor. Finalmente, en el dolor lumbar crónico, disminución de la eficiencia del sueño y alteración de la arquitectura del sueño. Disminución del sueño de ondas lentas y evidencias de alteraciones de la microestructura del sueño.

Inflamación neurogénica y artritis inflamatoria

El sistema nervioso periférico (SNP) está involucrado en la generación de la inflamación: es lo que denominamos "inflamación neurogénica" (IN).

El SNP contribuye a la homeostasis controlando el tono vascular, la permeabilidad vascular, el crecimiento celular y la nutrición de los tejidos. La inflamación depende de la integridad de las neuronas, siendo abolida por la degeneración de los nervios sensoriales. Los nervios sensoriales eferentes juegan un importante papel en la IN mediante la liberación de diversos

neuropéptidos como la SP, la CCK, la neurocinina A (NKA), la neurocinina B (NKB), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la somatostatina (SOM). Estos neuropéptidos 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 diversos estímulos (eléctricos y nocivos). Los nervios sensoriales terminales no solo transmiten estímulos nociceptivos sino que controlan el tono vascular (contracción o relajación del músculo liso vascular), producen aumento de la permeabilidad venular, modifican la actividad del sistema inmune (por la relación anatómica de estas fibras con 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) y protegen la mucosa gástrica e intestinal contra factores ulcerógenos. Los NPS liberados periféricamente transmiten, a su vez, impulsos aferentes al SNC.

Dentro de la misma fibra nerviosa sensorial coexisten diferentes neuropéptidos y, además, las fibras simpáticas y las parasimpáticas producen otros neuropéptidos: NPY y VIP, respectivamente. Estos neuropéptidos procedentes de las fibras del sistema nervioso periférico (sensoriales, simpáticas y parasimpáticas) se integran funcionalmente con los producidos por las células inflamatorias, constituyendo una compleja red de neuropéptidos.

La endopeptidasa neutral (NEP) y la enzima conversora de angiotensina (ACE) producidas por células residentes e inflamatorias inactivan los neuropéptidos y controlan la IN.

Estudios experimentales

Estudios experimentales llevados a cabo hace más de 40 años ya demostraron en ratas que la sección de nervios periféricos atenuaba la severidad de la artritis inducida por adyuvante. Asimismo, la administración a ratas de capsaicina, antes y después de la inducción de artritis por adyuvante, redujo la hinchazón y la hiperalgesia de la artritis. Como es sabido, la capsaicina depleciona las fibras de SP, lo que interfiere con el proceso inflamatorio. Además, otros estudios con ratas han demostrado que las articulaciones que desarrollaron una artritis más severa estaban más densamente inervadas por fibras procedentes de neuronas que contenían SP que las articulaciones con inflamación menos severa y que la administración en la rodilla de SP aumenta significativamente la severidad de la inflamación y la destrucción articular (Levine, JD et al., 1984). Los resultados obtenidos en las dos últimas décadas por otros autores sugieren que los

mediadores de la IN, principalmente SP y CGRP, liberados sobre todo por fibras amielínicas, juegan un importante papel en la génesis y mantenimiento de la artritis adyuvante. Esto es apoyado por la demostración de que la capsaicina intraarticular disminuye la severidad de la sinovitis y la severidad de los infiltrados celulares y tiene un efecto antinociceptivo. Además, la administración de capsaicina intraarticular en la rodilla previa a la infusión de SP abolió el efecto proinflamatorio de la SP (Matucci-Cerinic, M et al., 1998). Sin embargo, en fases severas de la artritis adyuvante en ratas no se ha encontrado tinción para SP y CGRP en la membrana sinovial, habiéndose supuesto que los NPs y los nervios que contienen NPs son destruidos por las enzimas proteolíticas y las especies reactivas de oxígeno producidas localmente en las células inflamatorias circundantes.

Pereira da Silva, JA et al. (1996) han encontrado una disminución de fibras neuropeptidérgicas (SP, CGRP y NPY) durante la fase aguda del proceso artrítico seguido por una regeneración extensa de los nervios durante la fase inactiva que a menudo excede la densidad nerviosa media del grupo de control. Los autores sugieren que las fibras nerviosas resultaron dañadas por el proceso inflamatorio con la liberación masiva de NPs y consecuente vaciamiento de las fibras. Esto pudo justificar la progresiva reducción de la inflamación con una mejoría de la artritis al final de la 5ª semana. Estos hallazgos han sido confirmados por Imai, S et al. (1997) que también han demostrado una disminución de la densidad de fibras SP y CGRP en la fase inflamatoria de la artritis adyuvante en la rata, mostrando que, en la fase tardía de la artritis, la estructura restante de las células de Schwann condujo a la regeneración de las fibras peptidérgicas con una ultraestructura diferente con respecto a los controles. Estudios de este mismo grupo han demostrado que fibras CGRP del hueso habían degenerado en la artritis adyuvante de ratas mientras que fibras grandes eran relativamente resistentes a la lesión. Varias fibras CGRP reinervaron la superficie erosionada del hueso y del cartílago cuando los osteoclastos reclutados empezaron una nueva osteogénesis en el estadio postartrítico (Imai, S et al., 1997).

Estos estudios experimentales muestran claramente que los estímulos neuropeptidérgicos resultan afectados por la inflamación pero también que son capaces de iniciar la reinervación de la sinovial y del hueso cuando cesa la lesión. La SP en articulaciones normales y artríticas también induce la sensibilización de aferentes primarios. Este complejo panorama se complica también por la observación de que células residentes pueden producir neuropéptidos con propiedades autocrinas/ paracrinas.

En resumen, la IN puede contribuir al proceso de la inflamación en las enfermedades articulares a través de los neuropéptidos liberados por el SNP.

Neuropéptidos involucrados en la IN articular

En la artritis, se han detectado elevados niveles de SP en el líquido sinovial y ausencia o escasez de fibras nerviosas en el tejido sinovial. Se ha supuesto que ciclos de destrucción-degeneración de las fibras nerviosas siguen a los ciclos de inflamación articular.

Hasta ahora la experiencia clínica sugiere que el SNP tiene un papel central en la generación y mantenimiento de la artritis. En la artritis reumatoide (AR), la distribución de la sinovitis es simétrica, los pacientes sufren a menudo trastornos autonómicos (Toussipot, E et al., 1993; Geenen, R et al., 1996), situaciones estresantes pueden preceder el inicio de la artritis y en las articulaciones del miembro parético de pacientes hemipléjicos que desarrollan posteriormente AR está muy disminuido el proceso inflamatorio. Está claro que el SNP no sólo transmite la existencia de dolor articular sino que está involucrado también en el desarrollo y mantenimiento de la artritis por la liberación de neuropéptidos que, actuando en el microambiente articular, contribuye a los signos cardinales de la inflamación y amplifica el proceso inflamatorio inducido por otros mecanismos (por ejemplo, inmunocomplejos, estímulos químicos, etc). Takeba, Y et al. (1997) han demostrado que también las células residentes pueden producir NPs y expresan receptores de neuropéptidos en su superficie. Los sinoviocitos reumatoides pueden producir SOM y sus receptores y tanto los sinoviocitos reumatoides como los de la osteoartritis pueden expresar receptores NK-1 y NEP en su superficie. Esto sugiere que, en condiciones particulares, las células residentes articulares pueden trabajar independientemente del SNP al poseer su propio sistema peptidérgico autocrino/paracrino que regula varias funciones de van desde la proliferación a la producción de colagenasa. Esto puede explicar la complicada senda por la que los neuropéptidos están involucrados en la génesis y mantenimiento de la IN en las articulaciones artríticas.

De acuerdo con una hipótesis singular, la inflamación causada por diferentes estímulos en una determinada localización puede inducir y/o exacerbar el mismo proceso en un punto distante. Los impulsos aferentes sensoriales procedentes de la zona primaria de inflamación se dirigen al SNC desde donde son reenviados a otra zona de distinta localización, lo que puede explicar los accesos de exacerbación simétrica de artritis localizada en la enfermedad inflamatoria articular crónica tipo AR (Meggs, WJ, 1995).

Los neuropéptidos involucrados en la IN que son liberados junto a sus peptidasas en los terminales sensoriales, simpáticos y parasimpáticos son: taquicininas, que representa 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 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, NPY, NGF, endorfinas y las enzimas involucradas: NEP y ACE.

Estrés y dolor

Existe una íntima relación entre el estrés y el dolor. Para Melzack, R (1999), el cortisol y las catecolaminas, junto al sistema inmune y el sistema opioide endógeno, juegan un importante papel en dicha relación. Se ha sugerido que mientras el estrés agudo puede inducir analgesia, el estrés crónico puede tener el efecto opuesto y que el CRH podría ser el mediador en ambas circunstancias (Lariviere, WR & Melzack, R., 2000). También se ha demostrado una relación inversa entre la sensibilidad al dolor y la reactividad simpática (Okifuji, A & Turk, DC., 2002). Por otra parte, en los últimos años se ha ido dando protagonismo a la inflamación neurogénica y a la activación neuroinmune en la génesis del dolor en efecto mediado por citocinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6 y TNF-α que, como sabemos, pueden ser inducidas por el estrés. En este contexto, hay que señalar que el estrés físico y psicológico en la etapa neonatal puede tener efectos a largo plazo en el desarrollo de los sistemas nociceptivos (Lidow, MS, 2002). Por ejemplo, Taddio, A et al. (1995) han mostrado que la circuncisión neonatal sin la adecuada anestesia puede inducir respuestas de dolor más acusadas en etapas posteriores de la vida y la separación materna a edad temprana así como un trauma sexual en la niñez puede disminuir el umbral del dolor (Ladd, CO et al., 1996; Scarinci, IC et al., 1994). Estos hallazgos pueden explicarse por la inhibición de la actividad de las neuronas serotoninérgicas en efecto mediado por el CRH y por la ausencia de inhibición de los estímulos nociceptivos por el sistema descendente de control del dolor. Además, debido a las conexiones a nivel límbico entre los mecanismos de regulación del estrés y del procesamiento del dolor, la memoria del dolor en la infancia puede activarse en etapas posteriores de la vida a través de estresores físicos o psicológicos sin que existan estímulos nociceptivos específicos. Desde el punto de vista psicosocial, las adversidades tempranas y los traumas pueden conducir a problemas de vinculación que, a su vez, pueden influir en los niveles de dolor y de incapacidad, incrementar la susceptibilidad al estrés, causar alteraciones del afecto y conductas disfuncionales en el cuidado de la salud (Van Houdenhove, B & Egle, UT, 2004).

II. AFECCIONES REUMÁTICAS Y ESTRÉS

Como decíamos al comienzo del capítulo, diversos trastornos reumáticos pueden verse influidos por situaciones de estrés. Los que van a ser objeto de un análisis más detallado son los siguientes:

1. **Afecciones musculoesqueléticas**

   1.1. Cervicalgia crónica simple
   1.2. Síndrome cervicocefálico de Barré-Lieou
   1.3. Dorsalgia benigna
   1.4. Lumbalgia crónica

2. **Enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo**

   2.1. Artritis reumatoide
   2.2. Artritis crónica infantil
   2.3. Lupus eritematoso
   2.4. Espondilitis anquilosante (EA)

3. **Fibromialgia**

4. **Síndrome de fatiga crónica**

5. **Gota**

6. **Otras afecciones**

   6.1. Costocondralgia
   6.2. Xifodinia
   6.3. Artralgias

1. Afecciones musculoesqueléticas

Respuesta muscular al estrés

Uno de los sistemas diana del estrés es el neuromuscular que se traduce por una respuesta de incremento del tono muscular (hipertonía muscular). De ahí que el estrés sea origen de diversas afecciones musculoesqueléticas que tienen como base un incremento de la tensión muscular.

La hipertonía muscular reactiva puede originarse en dos tipos de situaciones:

1. Situaciones netamente amenazadoras que generan un estado de alerta o vigilia en que el organismo moviliza todos sus recursos en previsión del enfrentamiento, de la huída o de una reacción de estupor, lo que se traduce por el aumento del tono muscular, la aceleración del ritmo cardíaco, el aumento de la presión arterial y la inhibición de la motilidad intestinal, entre otros efectos. Todas estas manifestaciones son conscientes y fácilmente reconocibles

2. Situaciones o estímulos menos amenazadores que suponen menor peligro, como las que encontramos en las actividades cotidianas, sociales, profesionales, en que el ritmo cardíaco se encuentra acelerado, la tensión arterial se eleva por encima de lo normal y existe hipertonía muscular. Estas manifestaciones son la mayor parte de las veces inconscientes.

Después de una fase de hipertonía, la relajación se produce sólo muy lentamente y, en contra de lo que pudiera parecer, el sueño no produce una mejoría de la situación porque el estrés origina una memoria inconsciente que mantiene la hipertonía muscular a lo que se pueden sumar alteraciones del sueño inducidas por estrés, que pueden conducir a un incremento del tono muscular.

No obstante, la hipertonía disminuye lentamente pero de una manera no lineal y transitoria, adoptando una forma oscilante que se amortigua progresivamente. Sin embargo, si otra actividad estresante tiene lugar antes de que finalice el periodo de relajación y, sobre todo, en el máximo de la curva de oscilación, la hipertonía adopta un carácter todavía más acentuado.

Si el estrés se repite o el individuo persiste en repensarlo, rumiarlo o representarlo mentalmente, pueden darse dos posibilidades:

1. Que la tensión muscular se mantenga a un nivel más elevado de lo normal e incluso pueda continuar aumentando.

2. Que la consciencia de la tonicidad muscular haga al individuo hiperactivo con reacciones excesivas o demasiado rápidas

Si perdura la hipertonía muscular, las fibras musculares se adaptan a esta nueva situación y mantienen su tensión a un nivel superior. Y esta tensión aumentada "bombardea" de manera importante a los propioceptores, lo que determina un cúmulo de mensajes eferentes a las áreas cerebrales responsables del control muscular.

Tres procesos son responsables de que persistan los efectos del estrés en las diferentes estructuras fisiológicas del organismo:

A. La rumiación consciente, o no, en que el sujeto analiza constantemente los acontecimientos estresantes que sufre o sufrió por un fenómeno de regurgitación mental que suscita especulaciones, inquietudes y angustia. La atención se centra en los problemas del estrés. Esta situación tiene como resultado la intensificación de las consecuencias fisiológicas del estrés. Las áreas corticales de asociación participan de manera importante en estos procesos. Y es conocida la relación que establecen estas áreas con el sistema límbico.

B. La fijación, en que el sujeto engloba en su medio estresante elementos que no fueron considerados anteriormente como estrés.

C. El *feedback* de informaciones: la importancia del número de señales propioceptoras procedentes de los músculos es tal que el sujeto se da cuenta del estado de sus músculos y engendra una reacción emotiva que refuerza la reactividad al estrés.

Consecuencias generales de la hipertonía muscular

Una tensión muscular anormalmente elevada de manera aleatoria (dependiente de un suceso fortuito) o constante puede conducir a una serie de alteraciones fisiológicas como trastornos del sueño, trastornos menstruales y sexuales, etc. La hiperactividad, consecutiva a esta hipertonía funcional, puede llevar al individuo a un estado depresivo.

La tensión exagerada de las fibras musculares lisas puede dar lugar a sensación de ansiedad, de angustia y ser responsable de problemas digestivos y de colitis espasmódicas. Por otra parte, el funcionamiento muscular en condiciones de tono incrementado genera una sobrecarga mecánica que puede reflejarse en las uniones músculo-tendinosas y ser el origen, a su vez, de alteraciones a dicho nivel como espasmos y dolores musculares, tendinitis, distensiones ligamentosas y calambres. Un cuadro conocido es el bruxismo, producido por la contractura de los músculos maseteros, que ha sido objeto de un análisis más detallado en el capítulo de trastornos digestivos relacionados con el estrés. Finalmente, el funcionamiento muscular con un nivel de tensión muscular por encima de su nivel medio puede traducirse por una sensación de cansancio (Figura 19.2).

El tono muscular normal se establece mediante un reflejo denominado "reflejo miotático" que es un mecanismo mediante el cual cuando se produce el

estiramiento de un músculo, por ejemplo, por acción de la gravedad, éste responde con una contracción que se opone a dicho estiramiento. El tono muscular de base es la contracción mínima o la ligera excitación de un músculo en reposo. Si se secciona el nervio motor que inerva un grupo muscular o la raíz dorsal de la médula espinal por la cual llegan las informaciones sensitivas del mismo grupo muscular, suprimimos todo tono muscular: esto demuestra que el tono muscular depende simultáneamente de influencias centrales y periféricas. El mecanismo de base que genera este tono reside en el reflejo miotático.

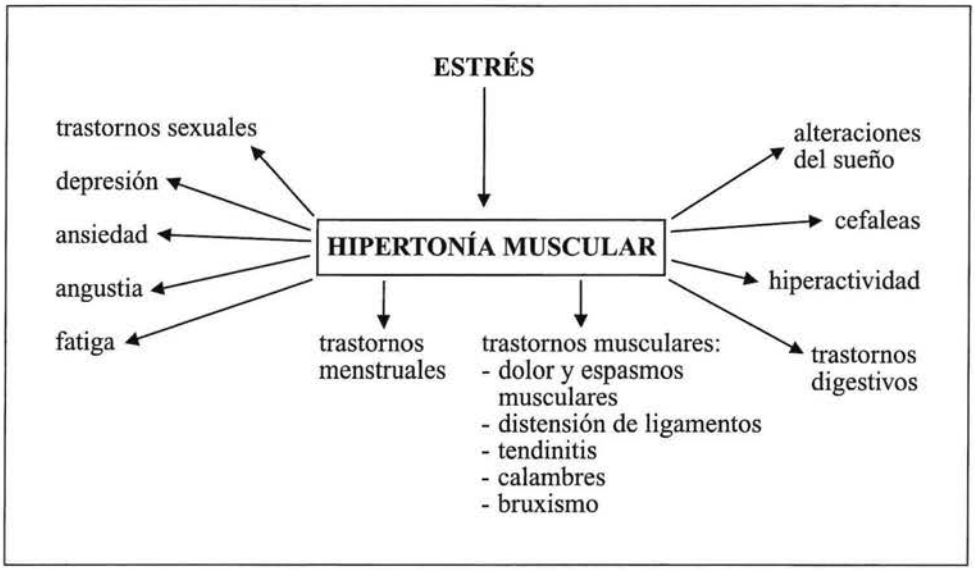


FIGURA 19.2. Manifestaciones sintomáticas de la hipertonía muscular

Neurofisiología del tono muscular

El conocimiento de la neurofisiología del tono muscular puede ayudar a entender la patogenia de la hipertonía muscular inducida por estrés.

Los receptores de este reflejo son los husos musculares. Los husos musculares son receptores de estiramiento, constituidos por una serie de fibras musculares especializadas (fibras intrafusales) situadas paralelamente a las fibras musculares esqueléticas y que se insertan en las fibras musculares o en los tendones. Se distinguen dos tipos de fibras: fibras con núcleos en forma de bolsa y fibras con núcleos en forma de cadena. En un huso suele haber 2 fibras intrafusales de núcleos en bolsa (denominadas 1 y 2) y 4 ó 5 fibras intrafusales de núcleos en

cadena. La fibra de núcleos en bolsa 1 responde a los cambios en la longitud (receptor fásico) mientras que la fibra de núcleos en bolsa 2 y las fibras de núcleos en cadena responden al estiramiento estático (receptores tónicos).

Los husos están inervados sensorialmente por fibras nerviosas aferentes enrolladas alrededor del centro de las fibras intrafusales (terminaciones anuloespirales). Las fibras sensoriales aferentes son de dos tipos: Ia y II (que se diferencian por el grosor y la velocidad de conducción: las fibras Ia son de mayor grosor y velocidad de conducción que las fibras II). La fibra *Ia* inerva a las dos fibras de núcleos en cadena y a las de núcleos en bolsa, y responde a los cambios de longitud y también al estiramiento estático. La fibra *II* procede de la fibra de núcleos en bolsa 2 y de las fibras de núcleos en cadena, y responde sólo al estiramiento estático. Las fibras *Ia* y *II* procedentes de los husos entran en la médula espinal por la raíz posterior, y hacen sinapsis excitadoras con las *motoneuronas gamma* del mismo músculo del cual proceden y con las motoneuronas de los músculos sinérgicos del músculo estirado. Además, inhiben a las motoneuronas de los músculos antagonistas del músculo estirado, a través de una interneurona inhibidora.

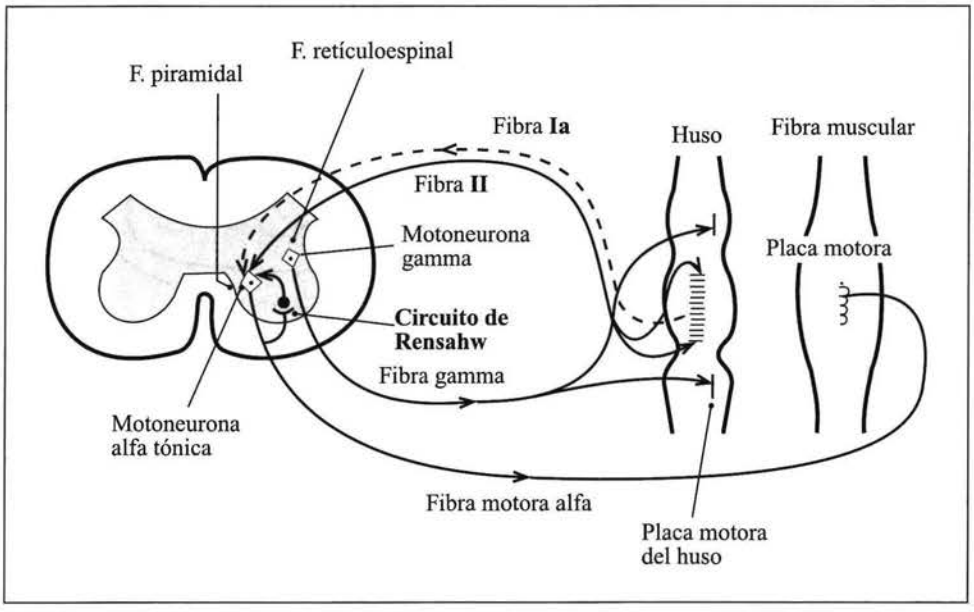


FIGURA 19.3. Representación esquemática del reflejo miotático.

Este reflejo tiene una función postural: cuando una fuerza externa tiende a modificar la postura estira algunos músculos y éstos responden con una contracción que se opone al cambio de postura. Asimismo, este reflejo es el

responsable del tono muscular, que es el grado de contracción que tienen los músculos aun cuando estén en reposo, y que se explora comprobando la resistencia que oponen los miembros a la manipulación pasiva. Cuando se secciona la raíz posterior de la médula, se interrumpe el reflejo y el tono desaparece (hipotonía).

Sistema gamma. Los husos musculares también reciben fibras eferentes motoras procedentes de *motoneuronas gamma*. Estas fibras motoras, que actúan sobre las fibras intrafusales produciendo la contracción de las partes distales de las mismas, estiran la parte central de dichas fibras y aumentan la sensibilidad del huso al estiramiento. Las fibras gamma aumentan la actividad del reflejo miotático y aumentan el tono muscular. Durante los movimientos voluntarios se activan a la vez las fibras motoras *alfa* y *gamma*, y se contraen a la vez las fibras musculares extrafusales e intrafusales. Esto permite reajustar la sensibilidad de los husos durante los movimientos voluntarios (Figura 19.4).

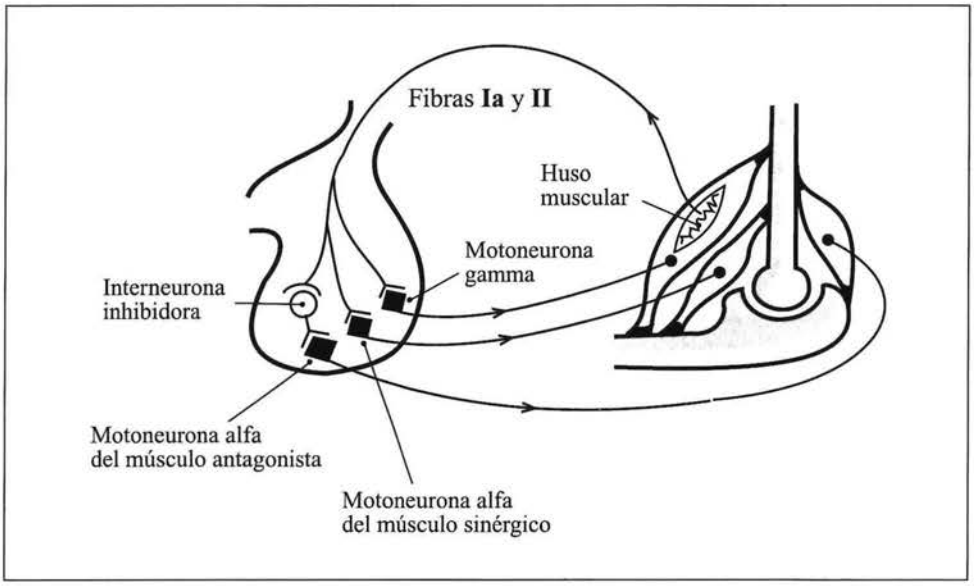


FIGURA 19.4. Esquema del sistema gamma.

El tono muscular se establece inicialmente en la médula espinal a través del reflejo miotático. Pero el tono muscular se activa y regula de forma directa, por vías procedentes de niveles supramedulares (bulbomesencéfalo, cerebelo y corteza cerebral) y de forma indirecta, a través de la activación de las *motoneuronas gamma* extensoras por estímulos procedentes de la zona motora primaria o desde la porción lateral mesencefálica de la formación reticular. La estimulación de las *motoneuronas*

gamma, a través de la contracción de las fibras intrafusales, potencia el reflejo miotático. (*El sistema motor está organizado en tres niveles de control: médula espinal, sistema descendente del tronco cerebral y áreas motoras de la corteza cerebral. A) La médula espinal, que constituye el nivel jerárquico inferior, contiene circuitos neuronales que median una amplia variedad de patrones motores y reflejos estereotipados y automáticos. B) El tronco del encéfalo contiene dos sistemas neuronales paralelos: el sistema medial y el sistema lateral cuyos axones proyectan y regulan las redes de interneuronas de la médula espinal y las motoneuronas necesarias para las conductas. El sistema medial juega un importante papel en el control de la postura mediante la integración de la información visual y vestibular con los "inputs" somatosensoriales. Este sistema medial consta de tres componentes fundamentales: el tracto vestibuloespinal, el tracto retículoespinal y el tracto tectoespinal. A.* ***Tracto vestíbuloespinal.*** *Este tracto se presenta difusamente y mezclado con otros tractos en la periferia del cordón anterior de la médula espinal hasta hacer sinapsis con interneuronas del asta anterior. Sus fibras, en su mayoría homolaterales, se originan en el núcleo vestibular lateral del bulbo raquídeo, el cual recibe aferencias que provienen del sistema de los canales semicirculares a través del nervio vestibular y del cerebelo. Las fibras terminan sinaptando en el asta anterior con interneuronas y selectivamente con motoneuronas de los músculos extensores. A través de este tracto, el oído interno y el cerebelo se encargan de facilitar la actividad de los músculos extensores e inhibir a los flexores, relacionándose así con el mantenimiento del tono muscular y las posturas antigravitatorias (por ejemplo, la posición erecta). Además, interviene en los ajustes posturales del cuerpo relacionados con los movimientos de la cabeza. B.* ***Tracto reticuloespinal*** *(procedente de los núcleos de la formación reticular de la protuberancia). Los tractos reticuloespinales son importantes vías que llevan impulsos desde el mesencéfalo y rombencéfalo relacionadas con el control del tono muscular. Se originan en los difusos grupos de núcleos reticulares de la formación reticular del tronco encefálico. Gracias a su capacidad de inhibir o excitar las neuronas motoras inferiores "alfa" y "gamma" de la columna gris anterior de todos los niveles medulares, estos tractos participan en las siguientes funciones: 1º. Control del tono muscular y actividad esfinteriana de los sistemas gastrointestinal y urinario. 2º. Ajuste de la respuesta cardiovascular por medio de neuronas del SNA. 3º. Regulación de los movimientos respiratorios. 4º. Midriasis (dilatación pupilar) y horripilación. El tracto corticorreticular, que está constituido por fibras procedentes del área promotora de la corteza cerebral (área 6), desciende junto al tracto corticoespinal y termina en los núcleos reticulares del puente y bulbo raquídeo. Este tracto junto al tracto reticuloespinal configuran el tracto corticorreticuloespinal. C.* ***Tracto tectoespinal.*** *Se origina en el colículo superior del mesencéfalo. Sus fibras terminan sinaptando con interneuronas de los segmentos cervicales superiores. Se relaciona funcionalmente con los movimientos posturales reflejos producidos en respuesta a estímulos visuales. El sistema lateral controla los músculos distales de las*

extremidades siendo, por ello, importantes para los movimientos específicos dirigidos a un fin, especialmente los de brazos y manos. C) La corteza motora actúa sobre las motoneuronas espinales directamente, vía tracto corticoespinal, e indirectamente a través de las vías del tronco cerebral (corticorreticulares, corticorrubroespinales y corticobulbares).

El control incesante ejercido por los niveles medulares y supramedulares sobre el circuito gamma y, por consiguiente, sobre el huso neuromuscular, da como resultado final la regulación del tono y la postura, lo cual asegura una integración en la dinámica general de funcionamiento del sistema nervioso.

El control del tono procedente de niveles supramedulares se ejerce fundamentalmente modificando la actividad gamma. Entre estas estructuras hay que destacar:

1. El cerebelo, que actúa sobre las *motoneuronas alfa* y *gamma* aumentando o disminuyendo el tono según la zona de procedencia del estímulo. Su regulación la efectúa indirectamente a través de la corteza cerebral, formación reticular, núcleo rojo, núcleos vestibulares y tálamo.
2. Los núcleos grises, que bien indirectamente, a través del neocórtex, o bien directamente, a través de las motoneuronas, modifican los estímulos hacia los sistemas *alfa* y *gamma*, a través de las vías extrapiramidales.
3. La corteza piramidal, a través de la vía piramidal.
4. El hipotálamo, estructura fundamental en las respuestas vegetativas de las emociones.
5. La formación reticular, que actúa inhibiendo y facilitando la actividad *alfa* y *gamma*, ya que esta estructura parece representar un destino final de los controles supramedulares sobre la actividad tónica medular. Como indicamos al analizar la formación reticular, existen dos sistemas descendentes, uno activador y otro inhibidor; el primero es intrínsecamente excitable siendo precisa la influencia de otra estructura para inducir la inhibición, y ésta es el sistema reticular inhibidor que a su vez es activado por estructuras no reticulares. Estas estructuras inhibitorias son los cuerpos estriados, el cerebelo, la corteza cerebral [*La zona exacta de la corteza cerebral donde se originan las fibras que inhiben los reflejos miotáticos es un tema de discusión. La estimulación del borde anterior de la circunvalación frontal ascendente (área 4) produce inhibición de los reflejos miotáticos y de los movimientos corticales evocados. Esta zona, que también se proyecta a los ganglios basales, ha sido denominada área 4 s o "faja supresora". La destrucción o ablación de esta área provoca espasticidad de los músculos del tronco y del miembro superior del lado contralateral. La destrucción de la porción caudal del área 4 da lugar a la espasticidad de los músculos de la extremidad inferior. Además del área 4s hay otras zonas corticales de igual función*].

El sistema reticular mantiene el tono muscular, siendo por supuesto el sistema activador el que aumenta el tono y el inhibidor el que lo disminuye. En la posición antigravitatoria hay impulsos continuos desde la sustancia reticular y estructuras asociadas hacia la médula espinal y músculos extensores que transcurren principalmente por los fascículos retículoespinales y vestíbuloespinales, puesto que el grado de actividad de los músculos extensores depende también de los mecanismos de equilibrio.

Ciertos estados emocionales, como el estrés, a menudo conducen a una tensión tónica generalizada por la estimulación de la formación reticular por estructuras superiores.

La *motoneurona gamma* recibe impulsos desde el sistema motor medial: retículoespinal, tectoespinal, etc. Al excitar a la *motoneurona gamma* envía impulsos hacia las fibras intrafusales, lo que origina la contracción de los extremos, produciéndose el estiramiento de la región central. El receptor anuloespiral envía impulsos a la *motoneurona alfa* que provoca la contracción del músculo extrafusal, contrayéndose fibras musculares, lo que mantiene el tono muscular. En la hipertonicidad está aumentada la descarga de la *motoneurona gamma*, ya que está incrementada la excitabilidad de la sustancia reticular.

Trastornos musculoesqueléticos y factores psicosociales: estrés

Durante mucho tiempo, se ha considerado que los trastornos musculoesqueléticos eran causados, fundamentalmente, por factores físicos. Sin embargo, existen suficientes evidencias clínicas de que diversos factores psicosociales, como los sucesos estresantes de la vida, también están significativamente asociados con molestias y/o dolor de espalda y trastornos en la zona de los hombros. [*El término "psicosocial" se usa normalmente en el campo de la salud laboral para englobar un gran número de factores relacionados con el trabajo y el ambiente laboral, con el ambiente extralaboral y con las características individuales del trabajador. Los factores relacionados con el trabajo y el ambiente laboral incluyen aquellos vinculados con la organización (contenido del trabajo, características de organización, relaciones interpersonales, aspecto temporal del trabajo y de la tarea, aspectos económicos y financieros, aspectos comunitarios – prestigio profesional y "status"). Estos factores constituyen demandas o factores de riesgo que pueden implicar una amenaza para la salud. Los factores extralaborales son los relacionados con el entorno extralaboral del trabajador (familiar, social, etc.) y, finalmente, los individuales que incluyen factores genéticos (sexo, inteligencia, etc.), factores adquiridos (clase social, nivel cultural, etc.) y factores disposicionales (rasgos de personalidad y características y actitudes como satisfacción en la vida y en el trabajo]*.

Estudios con trabajadores de líneas de montaje que manifestaban frecuentes quejas de dolor de espalda, mostraron que la carga física de la columna vertebral resultante del trabajo era baja, mientras que presentaban altos niveles psicofisiológicos de estrés y baja satisfacción en el trabajo. Así mismo, mujeres trabajadoras en una línea de montaje mostraron mayor activación fisiológica que los hombres, en tanto que sus niveles de estrés eran menores en organizaciones de trabajo más flexibles y autónomas. Estudios de laboratorio han puesto en evidencia que tanto el estrés mental como el físico aumentan no sólo los niveles de respuesta fisiológica al estrés sino también la tensión muscular.

En definitiva, el estrés mental es importante en el desarrollo de síntomas musculoesqueléticos.

Y lo mismo puede decirse de los sucesos estresantes, como ponen de manifiesto algunos estudios en este sentido. En una investigación con 64 pacientes que presentaban dolor lumbar crónico (Lampe, A et al., 1998), se analizó el impacto de los sucesos estresantes de la vida. Los sujetos se dividieron en dos grupos: uno, con dolor de causa orgánica (n=16) y otro, con dolor de etiología incierta (n=48). El número de pacientes de este segundo grupo que presentaron al menos un suceso estresante precediendo el último empeoramiento del cuadro clínico, era significativamente mayor que el número de los integrantes del primer grupo. También presentaron, con carácter significativo, mayor agotamiento y dificultades de *coping* activo. Otro estudio de Craufurd, DI et al., (1990) con un grupo de 80 pacientes integrado a su vez por tres subgrupos: con diagnóstico orgánico definido, con dolor crónico o sin fecha precisa de inicio de sus síntomas y, finalmente, con diagnóstico incierto, puso de manifiesto que el número de sucesos estresantes antes del inicio del dolor era significativamente mayor en los que presentaban diagnóstico incierto que en los que presentaban un trastorno concreto. El diagnóstico de enfermedad psiquiátrica quedó limitada únicamente a los que experimentaron dolor crónico, indicando que el estrés, y no la enfermedad psiquiátrica, está involucrado en el inicio del dolor de espalda, quedando por determinar si los pacientes que presentan síntomas psiquiátricos en los momentos iniciales son los que van a desarrollar dolor crónico. Yip, YB et al. (2001), que evaluaron la relación entre estresores psicosociales y dolor de espalda en 182 trabajadoras, muestra que la enfermedad grave o el fallecimiento de un amigo íntimo o de un familiar, o tener que ocuparse del cuidado de alguno de ellos incrementó en un 67% el riesgo de dolor.

En 2004, el *Health and Safety Executive* (HSE, centro responsable del control de la salud y seguridad en Gran Bretaña), llevó a cabo un estudio prospectivo de cohorte con 3.139 trabajadores (el 70% de "cuello blanco": administrativos, operadores de informática, técnicos, etc. y el 30% restante, de "cuello azul":

trabajadores manuales, repartidores, trabajadores de líneas de producción). El objetivo de dicho estudio era establecer el papel del estrés y otros factores psicológicos en el desarrollo de trastornos musculoesqueléticos. Antes del estudio se recabaron los datos relativos a factores físicos, demográficos, laborales (psicosociales y organizativos) así como los rasgos individuales, sensación de bienestar, actitud, reacciones de estrés y quejas de tipo psicosomático. El seguimiento se realizó durante quince meses mediante la aplicación de un cuestionario destinado a determinar el estrés laboral percibido y los síntomas musculoesqueléticos en columna lumbar, cuello, hombros, codos, muñecas y manos. Los resultados pusieron de manifiesto que factores individuales como el neuroticismo, la rumiación, la satisfacción en el trabajo y el humor negativo, y factores demográficos, no mostraron relación con las quejas musculoesqueléticas autoinformadas. Por el contrario, los factores físicos y psicosociales en el trabajo se asociaron a una mayor probabilidad de informar de trastornos musculoesqueléticos.

Se ha señalado que los sucesos estresantes que despiertan sentimientos de impotencia pueden contribuir al desarrollo de dolor crónico idiopático de espalda y que un perfil de hiperreactividad paraespinal inferior al estrés y el humor deprimido pueden agravar el dolor lumbar crónico. En una muestra con 107 pacientes se realizaron registros electromiográficos (EMG) de los músculos paraespinales inferiores y trapecios así como de otros indicadores de respuesta cardiovascular al estrés (Burns, JW et al., 1997). La aplicación de una prueba de estrés mental y una entrevista denominada de enojo mostró que la reactividad paraespinal inferior durante la prueba de estrés se relacionó, de forma significativa, con la severidad del dolor pero sólo en los pacientes con niveles altos de depresión. En otro estudio con 102 pacientes sometidos a una sistemática similar a la anteriormente señalada (Burns, JW et al., 1997), se puso de manifiesto que la hostilidad mostraba una relación positiva con la reactividad paraespinal inferior entre los de alta ira reprimida, mientras que relacionaba negativamente con la reactividad paraespinal inferior entre los de baja ira reprimida. La expresión de ira estaba más relacionada con la reactividad paraespinal inferior sólo entre varones. Según estos datos el estilo de manejo de la ira y la hostilidad puede contribuir a la exacerbación del dolor crónico de espalda inferior bajo la influencia del estrés si bien el influjo de éste quedaría limitado, exclusivamente, a los músculos cercanos a la zona donde se origina el dolor o donde existe la lesión.

El análisis del estrés, las estrategias de *coping* y el grado de satisfacción con el apoyo social han permitido establecer, estadísticamente, grupos clínicos de pacientes con dolor lumbar crónico: 1) Pacientes con síndrome de dolor crónico (es decir, altos niveles de dolor, incapacidad y depresión) que informan de mayor adversidad en la vida, estrategias de *coping* de tipo pasivo/evitación y menor satisfacción con las redes

de apoyo social. 2) Pacientes con buen control del dolor (es decir, bajos niveles de dolor, incapacidad y depresión), que informan de menos adversidad en la vida, menor apego a estrategias de *coping* pasivo/aversivo y mayor satisfacción con las redes de apoyo social. 3) Cuadro mixto, con menor adversidad en la vida pero más apego a estrategias de *coping* de tipo pasivo/aversivo y redes de apoyo social más satisfactorias; son categorizados como pacientes con adaptación positiva al dolor, es decir, con niveles altos de dolor pero relativamente bajos de incapacidad y depresión.

Los factores psicológicos y sociales en el trabajo pueden contribuir a los trastornos musculoesqueléticos a través de los siguientes mecanismos:

1. Por un efecto patogénico directo, a través de mecanismos fisiológicos como la secreción hormonal y la actividad de las fibras musculares lisas de los vasos sanguíneos.
2. Alterando la forma de proceder en el trabajo, lo que a su vez altera la carga biomecánica a través de los cambios posturales, movimientos y fuerzas ejercidas.
3. Alterando las sensaciones, el estado de humor y las cogniciones que pueden así influir en los síntomas y en el deterioro funcional.
4. Interfiriendo con los mecanismos amortiguadores, reduciendo la tolerancia a otras exposiciones.

Casi todas las hipótesis relativas a los efectos patogénicos directos del estrés psicológico mantienen que el dolor es el resultado de la activación de la célula muscular, habiéndose propuesto que la generación del dolor se relaciona con los efectos del déficit de energía o la acumulación de calcio intracelular conducentes a daño celular muscular. Sin embargo, no se han podido encontrar asociaciones fiables entre activación muscular y dolor. Además, durante las conductas de *coping* activo, generalmente aumenta el flujo sanguíneo, por lo que es poco probable que se origine hipoxia. Otras hipótesis proponen que el aumento de actividad de la célula muscular en los trastornos musculoesqueléticos es consecuencia del dolor o que el dolor es la resultante de la interacción entre los vasos sanguíneos y los nervios nociceptivos de los músculos.

De cualquier forma, una cosa parece clara: los mecanismos psicofisiológicos determinan la evolución del dolor a la cronicidad y las consecuencias del dolor.

Factores psicosociales en el trabajo y dolor de espalda

La repercusión de los factores psicosociales relacionados con el ambiente laboral sobre el dolor de espalda ha sido objeto de la atención de diversos investigadores:

• En un estudio prospectivo con una cohorte de 1.412 trabajadores en que se analizaron los factores psicosociales como posibles desencadenantes de nuevos episodios de dolor lumbar, se puso de manifiesto que tres factores: estar descontento en el trabajo, pertenecer a una clase social baja y la percepción de tener unos ingresos insuficientes mostraron una modesta pero significativa asociación con el dolor de espalda. Los que estaban descontentos en el trabajo era más probable que informaran de dolor lumbar sin que esto implicara que consultaran con el médico acerca de sus molestias, mientras que pertenecer a una clase social baja y tener la percepción de unos ingresos insuficientes fueron factores que mostraron una asociación con el hecho de buscar asistencia médica debido a las molestias de espalda, especialmente en las mujeres (Papageorgiou, AC et al., 1997).

• Otro estudio prospectivo realizado en Suecia, entre los años 1970-1993, con una muestra total de 484 sujetos (252 mujeres y 232 hombres), analizó los factores de riesgo relacionados, o no, con el trabajo, de trastornos en el cuello y extremidades superiores (Fredrikson, K et al., 1999). En las mujeres, los factores de riesgo encontrados fueron: las horas extraordinarias, una alta carga mental y un tiempo libre poco satisfactorio. La recurrencia de los trastornos estaba relacionada con la presentación de síntomas a una edad más temprana. Los trastornos en manos y muñecas se asociaron con las demandas físicas en el trabajo. En los trabajadores de "cuello azul" (así denominados los trabajadores manuales) la presencia simultánea de alta carga mental en el trabajo y carga de trabajo doméstico relacionaron con trastornos en la región de la nuca y los hombros. En definitiva, este estudio muestra una interacción entre factores de riesgo relacionados y no relacionados con el trabajo.

• En una muestra de 1.773 obreros de la construcción, seleccionados al azar, estrés y factores psíquicos fueron los factores psicosociales más destacables asociados con el dolor de espalda; a su vez, los factores psicosociales mostraron una asociación mayor con el dolor de cuello, de cuello y hombro, y de hombro que los factores de carga consecuentes al trabajo físico (Holmström, EB et al., 1992). Resultados semejantes se han encontrado al estudiar otros grupos profesionales como vendedores, en que el estrés laboral (bajo control de la tarea, alta competitividad y monotonía del trabajo) se ha relacionado con síntomas de dolor en cuello y hombros. Se encontró también una relación entre sobrecarga de trabajo y ausencia de apoyo social por parte de los compañeros con el dolor de espalda. Una característica de la personalidad, como la tendencia a experimentarse sobrecargado de trabajo, influyó significativamente en el predominio de los síntomas musculoesqueléticos (Skov, T et al., 1996). Otros estudios con conductores profesionales han confirmado el papel de los factores psicosociales del trabajo en la etiología del dolor de cuello (Krause, N et al., 1997).

• Lunberg, U et al. (1999) investigaron en 72 cajeras de supermercado el estrés psicológico y fisiológico, la tensión muscular y los síntomas musculoesqueléticos

durante el desarrollo de su actividad laboral. Los niveles de catecolaminas, de tensión arterial, de frecuencia cardíaca, de actividad electromiográfica (EMG) y los auto-informes indicaron niveles significativamente elevados de estrés. Del total de la muestra, 50 cajeras (70%) con mialgia del músculo trapecio y, por tanto, con dolor de cuello y hombro, tenían una alta actividad EMG durante el trabajo e informaron de mayor estado de tensión después del trabajo. Las trabajadoras que informaron de mayor dolor muscular esquelético presentaban una tensión arterial más alta y manifestaron tener más estrés en el trabajo y mayor número de síntomas psicosomáticos. Es decir, el elevado estrés en el trabajo de las cajeras (consistente, por otra parte, con los datos obtenidos con otros trabajadores involucrados también en tareas repetitivas) puede ser importante para explicar la alta prevalencia de dolor de nuca y hombros entre las trabajadoras con dicha actividad.

- En una investigación llevada a cabo con trabajadores de silvicultura – 645 obreros manuales, 66 operarios de máquinas y 124 trabajadores administrativos – (Hagen, KB et al., 1998), se ha constatado que tanto los trastornos de localización lumbar como en nuca/hombros mostraban un claro predominio entre los trabajadores manuales y los operarios de máquinas. Un creciente nivel de demandas psicológicas se asoció con un significativo incremento de los trastornos lumbares y niveles crecientes de demandas psicológicas combinados con disminución en la capacidad de decisión se asociaron con un predominio aumentado de trastornos en nuca/hombros.

- Thorbjornsson, CO et al. (1998), en un estudio retrospectivo con 252 mujeres y 232 hombres, muestran que un trabajo monótono y una relaciones sociales poco satisfactorias fuera del trabajo fueron factores de riesgo de dolor lumbar entre las mujeres y que factores relacionados con el trabajo y estar insatisfecho con el tiempo libre incrementaron el riesgo de dolor en ambos sexos; este último factor se mostró decisivo para aumentar la duración de dolor relacionado con los factores laborales.

- Feyer, AM et al. (2000), que evaluaron el papel de los factores físicos y psicológicos en el dolor lumbar ocupacional en un estudio prospectivo de cohorte con enfermeras, ponen de manifiesto que el distrés psicológico fue el único factor de riesgo de nuevos episodios de dolor lumbar.

- Hoogendoorn, WE et al. (2002), en un estudio prospectivo de cohorte con 732 trabajadores, informan que factores físicos relacionados con el trabajo, como flexión y rotación del tronco, junto con la insatisfacción laboral fueron los factores de riesgo más significativos de absentismo laboral por dolor lumbar.

- Devereux, JJ et al. (2002), en un estudio con 891 trabajadores, señalan la existencia de una interacción entre factores físicos y psicosociales en el trabajo como factores de riesgo de síntomas musculoesqueléticos de miembros superiores. El valor pronóstico de los factores psicosociales era más importante cuando existía una alta exposición a factores físicos.

- Bartys, S et al. (2005), en un estudio prospectivo de los factores de riesgo psicosocial con 4.637 trabajadores concluyen que los factores psicosociales relacionados con el trabajo están relacionados con la frecuencia de absentismo laboral por trastornos musculoesqueléticos, pero no con la duración del mismo.
- Chen, WQ et al. (2005), en un estudio con trabajadores de una compañía de aceite, encuentran que estresores profesionales (estrés de la seguridad, físicos y ergonómicos) son importantes factores de predicción de dolor musculo-esquelético.

Algunos estudios parecen sugerir que existen algunas diferencias entre los hombres y mujeres respecto a los factores psicosociales laborales relacionados con el dolor de espalda inespecífico. Cappa, I et al. (1996), analizaron los datos procedentes de una investigación llevada a cabo en Suiza con 850 trabajadores, de ambos sexos, poniendo de manifiesto que, en los hombres, factores como alta exigencia en el trabajo, baja satisfacción laboral y ritmo muy continuado de la tarea, estaban relacionados con el dolor de espalda mientras que, en las mujeres, el factor más significativo era el descontento con el sueldo.

El umbral de dolor durante el estrés psicológico parece estar relacionado con la situación psicosocial laboral percibida. Así, en una muestra de 103 trabajadores de ambos sexos (el 50% eran trabajadores de ambos sexos escogidos al azar y el otro 50%, eran secretarias de médicos y personal de mudanzas), con edades comprendidas entre los 19 y los 65 años, se estudiaron los efectos, sobre el umbral de dolor, de una prueba de estrés de laboratorio. El dolor se midió por medio de un algesímetro en seis puntos diferentes del cuello y región del hombro, en distintos momentos de la prueba de estrés. Antes de la realización de la prueba de laboratorio se constató que las demandas psicológicas percibidas estaban significativamente asociadas con el umbral de dolor: mayores demandas, mayor umbral de dolor. Durante la prueba de estrés, los que informaron de baja capacidad de decisión y alto grado de perturbación del sueño, mostraron un umbral de dolor más bajo. Es decir, los sujetos con alto grado de demandas presentaron un elevado umbral de dolor cuando no estaban sometidos a un excesivo estrés psicológico; durante el mismo, los que tuvieron una baja capacidad de decisión fueron más sensibles al dolor que otros, lo que se potenció cuando existieron perturbaciones adicionales del sueño (Theorell T, et al., 1993).

Otros estudios han puesto de manifiesto que depresión y estrés pueden estar asociados con síntomas musculoesqueléticos en cuello y hombro, especialmente en el sexo femenino y que los síntomas depresivos predicen futuros trastornos musculoesqueléticos, si bien no se ha encontrado reciprocidad entre ellos, al contrario de lo que sucede entre estrés y trastornos musculoesqueléticos.

Diversos estudios experimentales de estrés de laboratorio y registro EMG en músculos frontales, temporales, esplenios y trapecios no han encontrado una relación significativa entre dolor y actividad electromiográfica.

Finalmente, algunos autores señalan que diversos factores, distintos a los que configuran el episodio de dolor lumbar (como son, características del dolor, irradiación del mismo, limitación funcional, etc.), pueden estar relacionados con la persistencia del mismo o con una recuperación más rápida del cuadro clínico: a) un alto grado de tensión psicológica, una baja actividad física, el consumo de tabaco, considerarse una persona con salud deficiente y estar descontento con el empleo relacionarían con síntomas más prolongados (Thomas, E et al., 1999); b) bajos niveles de tensión psicológica, una actividad física superior a la media y la satisfacción con el empleo y el trabajo realizado relacionarían con una recuperación más rápida (Macfarlane, GJ et al., 1999).

Estrés, discopatía lumbar y ciática

La suma de estrés físico y estrés mental en el trabajo ha mostrado ser directamente proporcional a la prevalencia de ciática y dolor de espalda. Es la conclusión final de una investigación realizada en Finlandia con un grupo de personas afectadas de ciática y dolor de espalda (5,1% y 11.6%, respectivamente, de una muestra total de 2.946 mujeres y 2.727 hombres) en que se analizó la repercusión del estrés sobre las variables citadas (Heliövaara, M et al., 1991).

Determinadas dimensiones psicológicas, como el trastorno disociativo, han sido claramente relacionadas con dolor de tipo ciático. En una investigación llevada a cabo con población finlandesa constituida por 1.149 trabajadores: 387 operarios de máquinas, 336 carpinteros (los denominados trabajadores de "cuello azul") y 426 trabajadores de oficina (trabajadores de "cuello blanco") con una tasa acumulada de dolor ciático en tres años del 22% entre los operarios de máquina, del 24% entre carpinteros y del 14% entre trabajadores de oficina, pero que al comenzar el estudio no presentaban dolor ciático, se puso de manifiesto que la histeria de conversión estaba significativamente asociada con la incidencia de dolor ciático si bien únicamente en los trabajadores de "cuello azul" (Pietri Taleb, F et al., 1995).

El análisis de los factores que pueden estar involucrados en la cronicidad de pacientes con discopatía lumbar (prolapso o protrusión) y dolor radicular agudo llevan a considerar una interpretación biopsicosocial. En un estudio con 111 pacientes con dolor radicular agudo y prolapso o protrusión discal lumbar

(Hasenbring, M et al., 1994) se llevó a cabo un estudio prospectivo longitudinal en el que se evaluó el valor predictivo de variables psicológicas, somáticas y sociales en la presentación del dolor a corto y largo plazo. Los resultados mostraron que, en la valoración de la persistencia del dolor, la combinación de los tres factores era la que presentaba un valor predictivo superior: somático (grado de desplazamiento discal), psicológico (depresión, conducta de evitación como estrategia de *coping* para el dolor, no expresión verbal del dolor) y social (estado social y modo de sentarse). Predictores de jubilación anticipada fueron depresión y estrés en el trabajo.

El tratamiento de los pacientes con dolor crónico de espalda puede verse influenciado por factores físicos (por ejemplo, grado de flexibilidad de la columna, fuerza del tronco) y psicológicos (habilidades de *coping*, miedo y evitación del dolor o movimientos, satisfacción laboral, atribución de culpa y rasgos histéricos o hipocondríacos) que pueden conducir al fracaso del tratamiento. La Rehabilitación multifactorial de trastornos crónicos de las extremidades superiores relacionados con el trabajo, que incluye acondicionamiento físico y laboral, manejo del estrés y del dolor relacionados con el trabajo, consulta ergonómica y consejo/empleo profesional, fue utilizada en un grupo de 19 sujetos encontrándose que, en comparación con otro grupo de 15 sujetos sometidos al cuidado usual, el 74% volvieron a trabajar o estaban involucrados en un entrenamiento profesional en contraste con el 40% del segundo grupo e incluso el 91% de los que volvieron a trabajar del primer grupo lo hicieron a jornada completa respecto al 50% del segundo grupo (Feuerstein, M et al., 1993). Estos datos pueden ser sugerentes para el tratamiento de otros trastornos musculoesqueléticos relacionados con el trabajo sobre todo cuando cursan con dolor crónico.

Cuadros clínicos

En la práctica diaria los cuadros clínicos de tipo musculoesquelético relativos a la espalda y que se pueden encontrar, con mayor frecuencia, son:

A. Dorsalgia Benigna

Es un cuadro doloroso de localización dorsal media-alta, casi siempre interescapular (cuando la molestia o el dolor es dorsal bajo, siempre es orgánico), expresado como sensación de quemazón, pesadez o fatiga, frecuentemente de carácter continuo y que afecta fundamentalmente a las mujeres jóvenes. Es muy propia de determinadas profesiones como administrativas, secretarias, telefonistas sobre todo si además realizan tareas caseras que, por sí mismas, también pueden

tener una acción desencadenante. A la exploración (física, analítica, radiológica) no suelen encontrarse alteraciones significativas. Las molestias suelen ceder con el reposo. La astenia es un síntoma acompañante frecuente. El diagnóstico diferencial se plantea con procesos orgánicos locales o viscerales, que pueden causar dorsalgia referida. En cualquier caso y entre los factores desencadenantes hay que considerar los indicados de tipo laboral (que suelen ser posturales) y las situaciones generadoras de tensión psíquica. Precisamente, las profesiones indicadas conllevan un marcado estrés laboral al que se podría sumar, como decíamos más arriba, el estrés de ama de casa, lo que mantendría y exacerbaría el proceso.

B. Lumbalgia Crónica

El dolor lumbar es junto con el cervical uno de los motivos más frecuentes de consulta médica en asistencia primaria. Distinguimos tres formas clínicas: lumbalgia aguda o lumbago, lumbalgia subaguda y lumbalgia crónica. Desde la perspectiva del estrés la más significativa es la forma crónica. La lumbalgia crónica se caracteriza por la persistencia del dolor lumbar durante más de tres meses. Son numerosas las causas de dolor lumbar: origen mecánico, inflamatorio o neoplásico, pero dentro de los factores de riesgo a considerar se encuentra el estrés psíquico, que suele actuar como desencadenante y/o agravante.

Dada la especial incidencia del dolor lumbar analizaremos más en detalle los factores implicados en su desarrollo.

El dolor lumbar representa hoy día un problema endémico en numerosas sociedades industrializadas. No obstante, hasta 1950 los costes socioeconómicos asociados con el dolor lumbar tenían poca significación, y es partir de entonces cuando empiezan a adquirir una gran importancia, pudiéndose decir que su desarrollo crece en paralelo con el desarrollo industrial, de forma que no han dejado de crecer el número de consultas por este tipo de dolor y los costes sociales relacionados con los mismos en Europa, EE.UU. y Canadá. Aunque de lo dicho puede inferirse que la fuerte prevalencia del dolor lumbar es una consecuencia directa de la industrialización, no hay datos suficientes que así lo puedan aseverar.

De cualquier forma, las afecciones de la columna vertebral y en particular las del raquis lumbar representan un problema importante para la sanidad pública. La prevalencia del dolor lumbar se estima cercana al 80% en todos los países industrializados (Frymoyer, JW; Ducker TB, 1997), siendo la prevalencia más elevada entre los 35 y 55 años. En países como EE.UU. los dolores de espalda constituyen la segunda causa más frecuente de consulta médica.

Factores de riesgo asociados con el desarrollo del dolor lumbar

Los factores de riesgo del dolor lumbar podemos englobarlos en dos categorías: factores individuales y factores medioambientales. Estas dos categorías reagrupan factores que son modificables como el tabaquismo, las posturas de trabajo, el índice de masa corporal, y factores no modificables como la edad, la talla, las anomalías congénitas y las patologías hereditarias.

A. Factores individuales. La inmensa mayoría de los factores individuales escapan al control de las personas y de la sociedad en general. La herencia parece ser un factor importante que predispone a determinadas patologías lumbares como la escoliosis, la espondiloartritis anquilopoyética y la espondilolistesis. Respecto a la relación entre fuerza muscular del tronco, es decir, la fuerza muscular abdominal y la de los extensores del tronco, que ha sido objeto de numerosos estudios en las últimas décadas, existen resultados contradictorios; lo mismo sucede con otros parámetros como la ausencia de práctica de actividad física y no mantener una buena forma física, que para unos autores pueden predisponer a los dolores lumbares y para otros no serían factores determinantes. Respecto al tabaco existe una fuerte relación positiva entre el hábito tabáquico y la aparición futura de dolores lumbares. Entre los mecanismos implicados figuran: 1) el aumento de presión intradiscal causada por la tos; 2) la disminución del contenido mineral del hueso; 3) la disminución del aporte sanguíneo a las estructuras vertebrales e inflamación crónica causada por una disminución de la actividad fibrinolítica. El estrés, a través de su efecto sobre el consumo de tabaco (ver Capítulo 30), puede ser, al menos teóricamente, un factor que incida en la génesis de dolores lumbares según los mecanismos anteriormente descritos.

B. Factores medioambientales. El estudio de los factores medioambientales se limita casi en exclusiva a los factores de riesgo encontrados en el medio laboral, que podemos dividir en dos grandes apartados: factores biomecánicos y factores psicológicos y psicosociales. Factores biomecánicos de riesgo son: 1) tareas que exigen esfuerzos físicos importantes, 2) tareas que exigen levantamientos, 3) tareas que exigen flexiones y torsiones del tronco, 4) tareas en las que existe exposición a vibraciones y 5) tareas que conllevan posturas estáticas.

Entre los factores psicológicos y psicosociales en el trabajo se identifican: 1) falta de satisfacción en el trabajo, 2) monotonía en el trabajo, 3) bajo nivel de responsabilidad y de implicación en la toma de decisiones y 4) falta de soporte social. Todos estos elementos han sido asociados con una mayor prevalencia de dolor lumbar pero pocos estudios se han detenido a analizar la posible relación entre los factores biomecánicos y los psicosociales. Marras, WS et al. (2000) sugieren que la interacción entre ambos factores podría explicar el aumento de casos de dolor

lumbar en ciertos subgrupos de trabajadores. Así, frente al estrés psicosocial en el trabajo ciertos trabajadores modifican su patrón de activación muscular del tronco, lo que podría resultar en aumentos temporales de las cargas de compresión y de deslizamiento sobre las estructuras vertebrales. Para estos autores, esta interacción podría explicar los resultados contradictorios entre los diferentes estudios ya que en unos se omite el factor biomecánico y en otros, el factor psicosocial.

Factores de riesgo implicados en la disfunción lumbar (Figura 19.5)

Estudios de Davis, KG et al. (2002) y de Huang, GD et al. (2003) han analizado las relaciones entre factores biomecánicos, psicológicos y psicosociales.

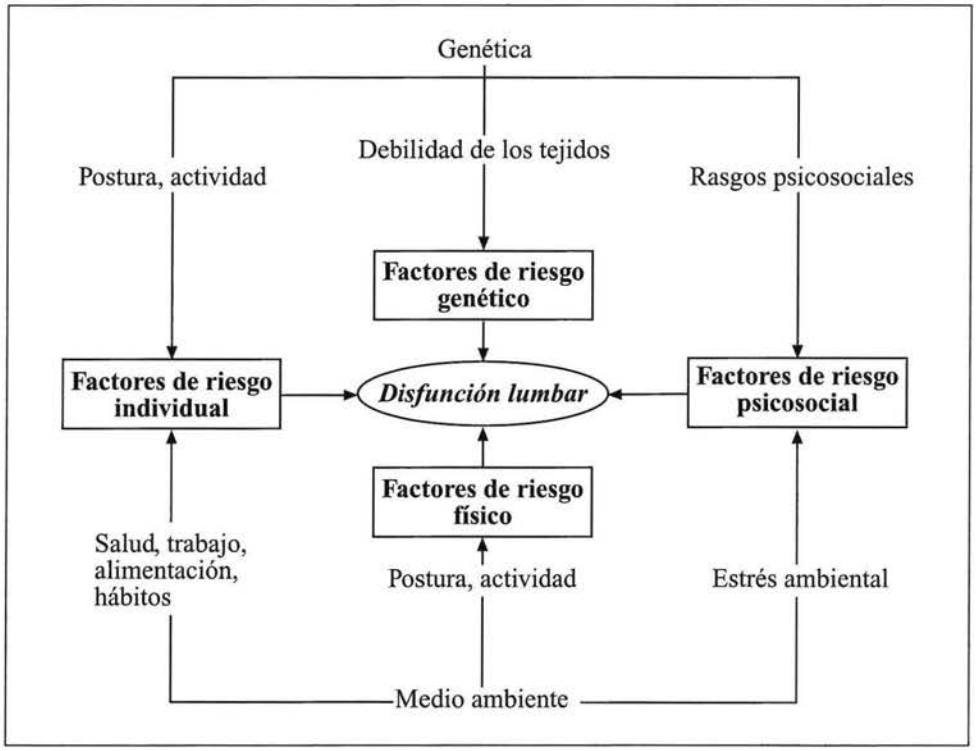


FIGURA 19.5. Factores de riesgo de disfunción lumbar.

En el primer estudio, los autores investigaron el impacto de la interacción entre factores psicosociales e individuales y factores físicos en el trabajo y su efecto sobre la columna en 60 trabajadores sometidos a un trabajo de carga física (levantamiento

de cajas, con ritmo rápido y ritmo lento) y a una tarea de carga mental (procesamiento mental) previa o simultánea a la carga física. Se practicaron controles EMG para evaluar la carga física en la columna y se analizaron las características de personalidad. Los resultados mostraron una clara influencia del procesamiento mental simultáneo en la carga de la columna así como la influencia del sexo y la personalidad que se cifró en el 17%. Los autores concluyen que el estrés que conlleva el procesamiento mental actúa como un catalizador de las respuestas biomecánicas conducentes a un incremento de la carga de la columna. El estrés mental relacionó con la presión en el tiempo y originó movimientos menos controlados y un aumento de la coactivación de los músculos del tronco. Estos resultados sugieren, pues, que un mecanismo potencial para el incremento del dolor lumbar es el estrés causado por las demandas del trabajo. Un estudio posterior de Davis, KG & Marras, WS (2003) pone de manifiesto que, bajo condiciones experimentales, el peso de la carga es el factor más importante relacionado con las fuerzas de compresión asociadas con el levantamiento pero que las características individuales también contribuyen de manera significativa. En el estudio de Huang con 289 marines la presión en el tiempo se asoció con síntomas lumbares, con mayor riesgo de síntomas al combinar el factor biomecánico con el psicosocial (presión en el tiempo, las demandas cognitivas, procesamiento cognitivo, demandas interpersonales y participación en la dirección).

Influencia de los factores psicosociales y ambientales en la cronicidad del dolor lumbar

Los factores psicosociales y ambientales se han mostrado de capital importancia para la evolución del dolor lumbar a la cronicidad. Ansiedad y depresión se han asociado también con una mayor probabilidad de desarrollar dolor lumbar crónico (Fransen, M et al. 2002). En el trabajo, las presiones para no informar de episodios de dolor, la ausencia de trabajos livianos al volver al trabajo, el levantamiento frecuente de cargas o el levantamiento de cargas pesadas alguna vez a lo largo del día y la conducción de un vehículo durante más del 50% del tiempo de trabajo se han asociado con el desarrollo de dolores lumbares crónicos (Fransen, M et al. 2002; Marras, WS 2000). Es decir, también existiría una interacción entre los factores psicosociales y biomecánicos en la evolución del dolor lumbar a la cronicidad (Figura 19.6).

Para autores como Pfingsten, M & Schops, S (2004) el modelo más elaborado en el estudio del desarrollo de dolor lumbar crónico es el modelo miedo-evitación. El rasgo esencial de este modelo es una exagerada orientación negativa hacia el dolor (percepción catastrófica) que conduce al miedo a los movimientos y a la creencia de que éstos producirán más dolor. Ello se traduce en la práctica por inactividad, disminución de la movilidad, aumento de la incapacidad, mayor ira, desmoralización, ansiedad y depresión. Los autores proponen un tratamiento

similar al empleado en las fobias ya que el comportamiento de dolor se considera como el resultado de un proceso fóbico.

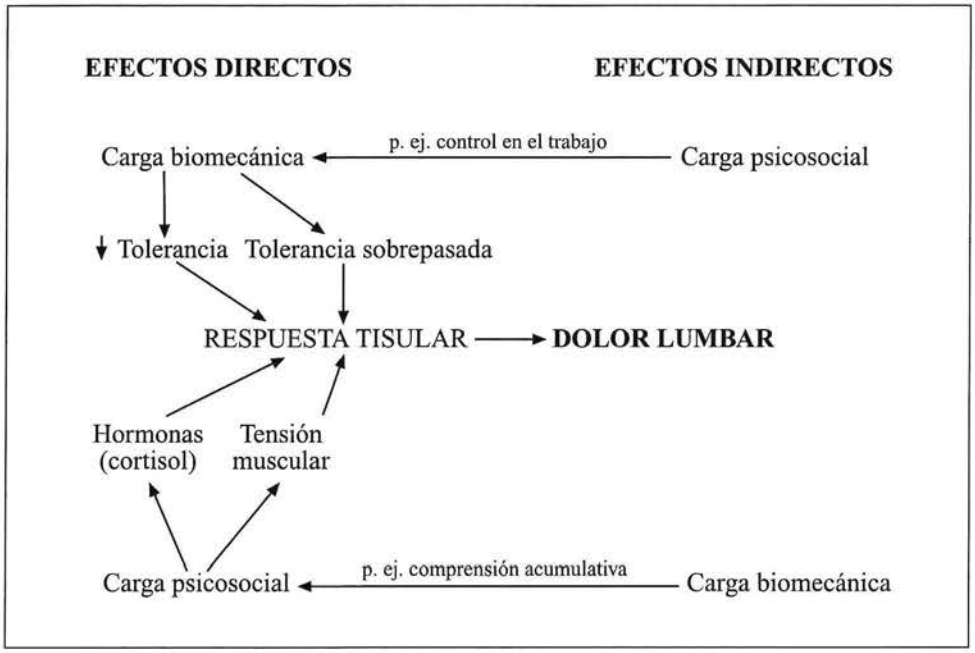


FIGURA 19.6. Interacción entre los factores biomecánicos y biopsicosociales en la evolución a la cronicidad del dolor lumbar.

Dolor lumbar crónico y trastornos del sueño

Las alteraciones del sueño son frecuentes en los pacientes con dolor y la compleja interacción entre el dolor y el sueño puede ser responsable de muchos de los síntomas que experimentan durante el día estos pacientes.

Las relaciones entre dolor (agudo o crónico) y cualidad del sueño tienen un sentido doble: por uno lado, los trastornos del sueño pueden llevar a sobrevalorar los dolores y, por otro, los dolores pueden conducir a trastornos del sueño.

Estudios experimentales con animales y con humanos muestran bien esta interacción (Shapiro, C et al., 1993; Moldofsky, H, 2001; CallfSchmidt, TA et al., 2003; Kundermann, B et al., 2004; Smith, MT y Haythornwaite, JA, 2004). Pero los trastornos del sueño difieren en relación con el tipo de trastorno doloroso de que se trate (cefalea, migraña, AR, lumbalgia crónica, fibromialgia, etc). Diversos

estudios epidemiológicos han mostrado una alta prevalencia de trastornos de sueño en pacientes con enfermedades médicas y, en muchas enfermedades, el dolor es la principal causa de insomnio (Currie, SR, 1993; Wooten, V, 1994; Drenes, AM et al., 1994).

El trastorno de sueño se sobrepone y con frecuencia agrava el dolor y puede constituir un problema prominente. La depresión, la ansiedad y el dolor intervienen en la generación y perpetuación de diversos trastornos del dormir. Por otro lado, un trastorno de sueño puede tener como manifestación principal una sensación dolorosa.

Las lumbalgias crónicas y los trastornos del sueño son problemas de salud muy frecuentes, pudiendo superponerse y coexistir. Ambas situaciones son fenómenos crónicos y complejos que muestran complejas interacciones.

Meneffe, LA et al. (2000) han puesto en evidencia una estrecha asociación entre incapacidad funcional ligada a la lumbalgia crónica y los trastornos del sueño. En un estudio con 167 pacientes que padecían dolor lumbar de origen no específico o tras laminectomía a los que se aplicó el Índice de Calidad de Sueño de Pitsburgo (PSQI) modificado, los autores mostraron que tanto la duración como la calidad del sueño resultaron afectados principalmente por la incapacidad funcional y, en menor grado, por variables como una mayor duración del dolor y menor edad. Por el contrario, la intensidad del dolor y el humor deprimido mostraron menor relación con el trastorno del sueño.

Lavie, P et al. (1992) evaluaron electroencefalográficamente (EEG), durante cuatro noches sucesivas, dos grupos de pacientes: trece con AR, nueve con lumbalgia crónica y, como muestra de control, nueve voluntarios sanos. La calidad del sueño se mostró considerablemente alterada en los pacientes con AR y el trazado EEG puso en evidencia una disminución del sueño lento profundo (estadios 3 y 4) que es el sueño reparador.

Harman, K et al. (2002) han puesto en evidencia una relación entre depresión y trazado EEG en los pacientes con lumbalgia crónica. Estudiaron cuatro pacientes con lumbalgia crónica y depresión, diez pacientes con lumbalgia crónica sin depresión y once controles sanos mediante EEG durante cuatro noches seguidas. Aunque no identificaron trastornos mayores en el trazado EEG de los pacientes con lumbalgia, a pesar de tener alterada la calidad del sueño, sí encontraron diferencias entre los que presentaban depresión y los que no, aunque las alteraciones nocturnas observadas en la lumbalgia eran menos importantes que las observadas en otras patologías dolorosas crónicas. La alteración del sueño era proporcional a la repercusión de la lumbalgia en la vida cotidiana de los pacientes y, en particular, para la secuencia ansiedad-depresión.

Investigaciones de Moldofsky, H (2001) han permitido constatar que casi todos los pacientes que sufren dolor crónico presentan anomalías de la fase 3 del sueño. En el curso de los estudios del sueño, todos los pacientes que sufrían dolor crónico se despertaban fatigados y se quejaban de dolores y de rigidez. Pero también ha demostrado que, cuando a sujetos sanos se les interrumpía el sueño en la fase 3, éstos experimentaban dolor y malestar generalizado como los que sufrían dolor crónico.

Hipótesis de la relación entre trastornos del sueño y lumbalgia crónica

La perturbación del sueño es quizás una de las quejas más frecuentes de pacientes con afecciones dolorosas crónicas. Estudios experimentales con sujetos sanos y con pacientes sugieren que la relación entre la perturbación del sueño y el dolor puede ser recíproca, de tal forma que el dolor altera la continuidad/calidad del sueño y, a su vez, un sueño de mala calidad exacerba el dolor.

Estudios experimentales con sujetos sanos sugieren que la privación de sueño disminuye el umbral del dolor. Pero no está claro si estos cambios son específicos para el dolor y no relacionados con cambios generales de la función somatosensorial. Kundermann, B et al. (2004) sometieron a veinte voluntarios sanos elegidos al azar a dos noches de privación de sueño total o a dos noches de sueño tranquilo. El objetivo del estudio era evaluar el efecto de la privación total de sueño sobre el umbral de dolor térmico (calor y frío) y en las quejas de dolor. El umbral de detección térmico fue incluido como covariable para determinar la contribución de las funciones somatosensoriales en el procesamiento del dolor. Las quejas de dolor fueron evaluadas mediante un cuestionario paralelo. La privación de sueño produjo una significativa reducción del umbral al calor y una tendencia a la disminución del umbral al frío mientras que los umbrales de detección al calor y al frío permanecieron inalterados. La privación de sueño apenas indujo quejas de dolor. Estos hallazgos sugieren que la privación de sueño produce cambios hiperalgésicos que no se pueden explicar por alteraciones inespecíficas de las funciones somatosensoriales. La disminución de las ondas lentas del sueño (sueño lento) sería el responsable de este efecto, mientras que los efectos de la privación del sueño paradójico son menos claros (Call-Schmidt, TA et al., 2003; Kundermann, B et al., 2004; Smith, MT, 2004). De una revisión de estudios experimentales con humanos que analizan los efectos de la privación del sueño sobre el dolor, Kundermann, B et al. (2004) informan de que la mayoría de las investigaciones muestran no sólo un efecto hiperalgésico de la privación del sueño, sino que la privación de sueño puede neutralizar los efectos de los analgésicos con un mecanismo de acción opioidérgico o serotoninérgico.

La ausencia o mala calidad del sueño disminuye el umbral de dolor mediante modificaciones neurobiológicas, pudiendo estar implicados los sistemas opioidérgico

y serotoninérgico. Respecto al primer sistema podría existir una disminución de la sensibilidad a la endorfina de los receptores μ y δ o una reducción de la secreción de endorfinas; y respecto al segundo, la privación prolongada del sueño paradójico podría hacer que el sistema serotoninérgico se mostrase incapaz de facilitar los fenómenos de inhibición dolorosa provocada por el sistema opioide (Kundermann, B et al., 2004). Para este autor, la modulación y la regulación del sueño parecen compartir sistemas neurobiológicos comunes con el fenómeno del dolor crónico. La extrapolación de estos datos a los pacientes con lumbalgia crónica no puede ser más que hipotética. Sin embargo, para algunos pacientes con dolor lumbar crónico no se puede negar la existencia de una relación entre dolor crónico, inactividad, trastorno del sueño y depresión (Allaz, AF, 2003; Call-Schmidt, TA et al., 2003).

Factores psicosociales y trastornos musculoesqueléticos de la extremidad superior

Los trastornos musculoesqueléticos de la extremidad superior (TMESes), que afectan a los tejidos blandos del aparato locomotor, constituyen una de las principales causas de afección relacionada con el trabajo en Europa. Este término hace referencia a una amplia serie de trastornos y al hecho de que el estrés relacionado con el trabajo resulta causal en su desarrollo. Los trastornos musculoesqueléticos constituyen uno de los principales problemas de salud relacionados con el trabajo. Un estudio de la UE de condiciones de trabajo realizado en el año 2000 reveló que los problemas más frecuentemente informados por los trabajadores fueron: dolor de espalda (33%), estrés (28%), dolor de cuello y hombros (23%) y fatiga en general (23%). Según los autores del estudio (Merllié, D & Paoli, P) estos problemas de salud se producen cuando las condiciones de trabajo no son las adecuadas, en particular cuando existen posiciones forzadas, hay que transportar cargas pesadas y en los casos de aumento de la carga de trabajo.

Considerados globalmente, los estudios epidemiológicos relativos a la relación entre factores psicosociales y trastornos de la extremidad superior (cuello, hombro, codo, muñeca y mano) sugieren una asociación positiva. Entre dichos factores se incluyen el aumento de la carga de trabajo, el trabajo monótono y bajos niveles de apoyo social. Los estudios que analizan la relación entre factores psicosociales con la falta de control en el trabajo y la insatisfacción laboral muestran una relación menos consistente.

En general, las evidencias para una relación entre factores psicosociales y trastornos de la extremidad superior parecen ser más sólidas para los síntomas musculoesqueléticos del cuello/hombro que para los de muñeca/mano. Una explicación de ello puede ser el mayor número de estudios efectuados,

especialmente en los países nórdicos que se han centrado en el análisis de la relación entre factores psicosociales y trastornos de cuello y hombro. Además, muchas investigaciones efectuadas sobre los trastornos en dicha localización anatómica incluyen numerosas variables psicosociales y se han efectuado en oficinas donde los factores físicos pueden ser menos importantes que los psicosociales en esta relación.

Sin embargo, sigue sin entenderse bien el papel del estrés y de los factores psicosociales en el desarrollo de los TMESes y tampoco existe un consenso respecto a los datos epidemiológicos. La NIOSH (*US National Institute for Occupational Safety and Health*) argumenta que, si bien algunos estudios epidemiológicos muestran una relación estadísticamente significativa entre ciertos factores psicosociales y los TMESes, en general la incidencia de estos factores sólo tiene un carácter moderado. Varias razones se pueden apuntar para explicar estas divergencias: 1) Las dificultades para establecer una asociación entre factores psicosociales, estrés y TMESes por la existencia de un gran número de factores de riesgo. 2) La ausencia de un acuerdo general respecto a los métodos y herramientas a utilizar en la investigación científica. 3) La ausencia de medidas objetivas para caracterizar los factores psicosociales.

Aptel, M & Cnockaert, JC (2002) sugieren que la relación entre estrés y TMESes son mediados por los cuatro sistemas que se ponen en marcha en respuesta al estrés: sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso autónomo (SNA), sistema endocrino (SE) y sistema inmune (SI) (Figura 19.7).

A) La activación del SNC inducido por estrés aumenta la actividad en la formación reticular (FR) que, a su vez, incide incrementando el tono muscular y, con ello, la carga biomecánica de músculos y tendones.
B) La activación del SNA activa la secreción de catecolaminas (ADR y NA) que, liberadas en la sangre, provocan el aumento de tono de la FR, de la frecuencia cardíaca (Fc) y vasoconstricción arteriolar que incide incrementando la tensión arterial (TA), con el consiguiente riesgo de enfermedades cardiovasculares a largo plazo. La disminución de la microcirculación en músculos y tendones (que generalmente tienen una pobre vascularización) reduce el aporte de nutrientes a los tendones, dificultando la autocicatrización de microlesiones causadas en las fibras tendinosas por una excesiva tensión biomecánica y favoreciendo el desarrollo de fatiga muscular crónica y dolor muscular.
C) La activación de la corteza adrenal produce la liberación de glucocorticoides (GC) que, actuando sobre los riñones, pueden romper el equilibrio hidromineral del organismos y originar edemas. La edematización en la muñeca de los tejidos adyacentes al nervio mediano con la compresión del mismo, puede ocasionar un síndrome del túnel carpiano.

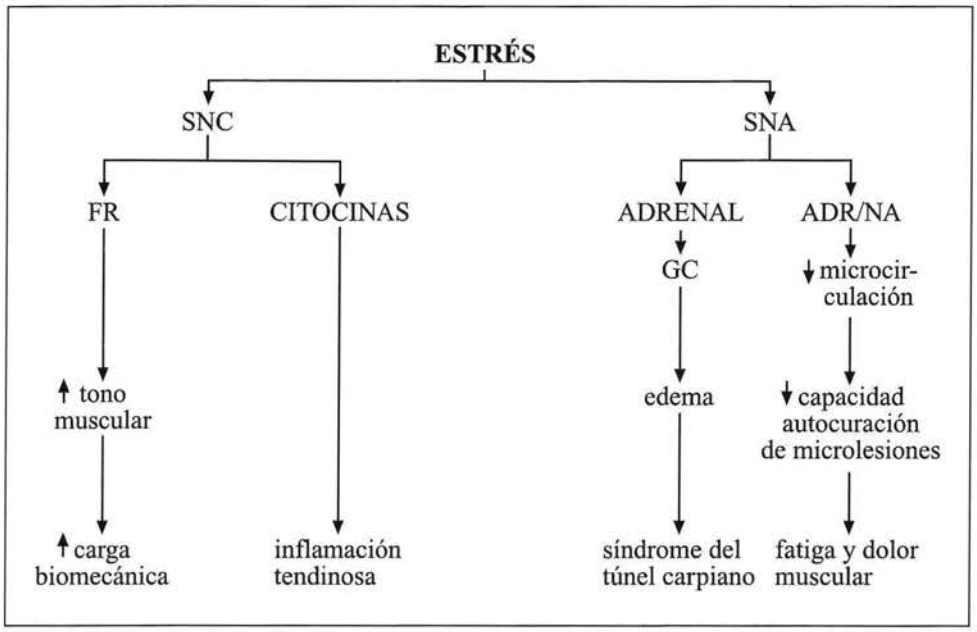


FIGURA 19.7. Posibles mecanismos implicados en la relación estrés/TMESes (Aptel, M & Knockaert, C, 2002).

D) Finalmente, el estrés, en efecto mediado por el SNC, activa la producción y la liberación de citocinas como la IL-1, IL-2, IL-10 que son pro-inflamatorias y que pueden contribuir o causar inflamación de los tendones. [Heys, SD et al. (1992) informan de una paciente con cáncer colorrectal que presentó un síndrome del túnel carpiano bilateral tras recibir tratamiento con IL-2 recombinante; Puduvalli, VK et al. (1996) muestran que de ocho pacientes con carcinoma renal, tratados mediante quimioterapia, desarrollaron un síndrome del túnel carpiano, bilateral en cinco de los pacientes, durante o poco tiempo después de una infusión de IL-2. Estos pacientes estaban encamados y por tanto no se encontraban sometidos a tensión biomecánica alguna. El estudio neurofisiológico confirmó una disminución de la velocidad de conducción sin evidencia de denervación aguda. Todos los pacientes mejoraron tras la suspensión del tratamiento con dicha citocina lo que sugiere que la IL-2 fue la única causa de dicho síndrome].

Papel de determinados factores psicológicos en los TMESes

Determinados factores psicológicos parecen estar asociados con los TMESes, en particular en la nuca y en los hombros. Ciertos rasgos de personalidad y de

comportamiento, así como ciertas estrategias para hacer frente a las molestias (coacciones) del trabajo, así como el estrés organizacional han sido estudiados para evaluar su participación en los TMESes. Entre estos factores, determinadas características como el neuroticismo, la introversión y el psicoticismo, el comportamiento de tipo A y ciertas estrategias de *coping* son las más frecuentemente relacionadas con estos trastornos en la literatura relativa al tema.

1. El neuroticismo. Según el concepto más extendido (Eysenck), el neuroticismo es considerado como una tendencia global a presentar respuestas de ansiedad, a ser vegetativamente hiperreactivo, a mostrar una mayor fatigabilidad física y mental, a ser proclive a la frustración y resistente a cambiar hábitos desadaptativos. El neuroticismo parece depender de la actividad del sistema límbico y del sistema vegetativo, y está determinado por factores genéticos y constitucionales. Es decir, el neuroticismo se caracteriza por la tendencia a experimentar emociones negativas tales como ansiedad, hostilidad, angustia. Es todo lo opuesto a la estabilidad emocional. Las puntuaciones altas en neuroticismo son indicadores de inestabilidad emocional y sobreactividad tendiendo a reaccionar en forma exagerada y a tener dificultad para volver al estado normal, después de haber dado estas respuestas emocionales y dichas personas tienen tendencia a la introspección y a las quejas somáticas. El neuroticismo, pues, es indicativo de susceptibilidad a la afectividad negativa.

El neuroticismo implica una baja tolerancia para el estrés, ya sea de carácter físico, como en las situaciones dolorosas, ya sea de carácter psicológico, como en las situaciones conflictivas o de frustración. La relación que existe entre neuroticismo y estrés es muy marcada, de tal forma que puntuaciones altas en neuroticismo pueden ser indicadores de vulnerabilidad al estrés. Estos sujetos están constitucionalmente predispuestos a reaccionar de manera intensa en su sistema nervioso autónomo y en especial la rama del simpático hacia los diversos estímulos que llegan, mientras que los demás sujetos lo hacen menos intensamente.

Respecto a la relación entre neuroticismo y TMESes, diversos estudios (Bru, E et al, 1993; Vasseljen, OJR et al., 1995; Bergqvist, U et al., 1995; Kasl, SV y Amick, BC, 1996) ponen de manifiesto una relación entre ambas variables si bien únicamente en la localización nuca/hombros, siendo negativos respecto a muñeca/mano.

Algunos aspectos del neuroticismo pueden explicar su asociación con los TMESes. Por una parte, los sujetos con elevadas puntuaciones en neuroticismo percibirán con mayor intensidad los síntomas fisiológicos. Esta exagerada

percepción y su tendencia a la inquietud y la introspección les llevará a quejarse más fácilmente de sensaciones anormales o no habituales. Por otra parte, tendrán una mayor vulnerabilidad al estrés en la Organización y una tendencia a la insatisfacción profesional, factores que aparecen asociados a los trastornos de nuca y hombros.

2. Introversión. Opuesta a extroversión. Los introvertidos se caracterizan por ser reservados, independientes y porque se protegen de los estímulos exteriores. Los extrovertidos, por el contrario, se caracterizan por la sociabilidad, el nivel de actividad y la dominancia y por la tendencia a buscar un máximo de actividades y sensaciones, contrariamente a los introvertidos. Los introvertidos serán más sensibles y más reactivos a los estímulos externos: ante cualquier situación problemática, los introvertidos reaccionan más intensamente que los extrovertidos, al ser menos receptivos al apoyo social. Las personas que muestran una actividad propia de introversión tienen características tales como bajos umbrales sensoriales y de inhibición, máxima capacidad de trabajo ante los valores más bajos del *input* del estímulo y umbrales de estimulación baja para las drogas estimulantes. No obstante, un estudio transversal de Bru, E et al. (1993) y otro caso-control de Vasseljen, O et al. (1995) no encuentran asociación entre introversión y TMESes de nuca y espalda.

3. Psicoticismo. Este factor de personalidad representa impulsividad, búsqueda de sensaciones, falta de conformidad, falta de límites, de socialización y de responsabilidades. Las personas con puntuaciones altas en psicoticismo son solitarias, problemáticas, están buscando constantemente sensaciones y son amantes de cosas extrañas y poco usuales. Tienden a ser sujetos poco cooperadores, con dificultades para mantener la atención, con tendencia a infravalorar a las otras personas y a ser especialmente autoritarios. Un estudio caso-control de Vasseljen, O et al. (1995) no encuentra relación entre esta factor y TMESes.

4. Comportamiento de tipo A. Definido al tratar de afecciones cardiovasculares, seis estudios analizan su posible relación con los TMESes, de los que la mayor parte muestran una simultaneidad entre quejas musculoesqueléticas y comportamiento de tipo A (Salminen, JJ et al., 1991; Bru, E et al., 1993; Vasseljen, O et al., 1995; Hägg, GM et al., 1990; Flodmark, T y Aase, G, 1992; Fransson-Hall, C et al., 1995). Entre las razones dadas para explicar esta asociación figuran que los individuos de tipo A presentan más síntomas de estrés, que tienen tendencia a ignorar la fatiga en situaciones de desafío (por ejemplo, sobrecarga de trabajo) y que su hiperactividad puede acarrear un incremento de la tensión muscular.

5. *Coping*. Sabemos que el *coping* es la forma consciente o no consciente adoptada para hacer frente a una situación o experiencia particular como, por ejemplo, las molestias derivadas del trabajo o el dolor. Incluye aspectos cognitivos como la distracción o la reinterpretación, aspectos de comportamentales como la activación o el evitamiento y aspectos emocionales como el llanto o la culpabilidad. Las características personales y en particular los rasgos de personalidad influyen en las capacidades y los modos de *coping*. Por ejemplo, las personas con puntuación alta en neuroticismo tienen tendencia a responder a una situación negativa mediante el evitamiento, la culpabilidad o la hostilidad y utilizarán menos una estrategia de resolución de problemas. Se han realizado muy pocos estudios para analizar la relación entre esta variable y los TMESes. Un estudio caso-control de Vasseljen, O et al. (1995) no encuentra relación entre *coping* y trastornos en nuca y hombros.

En conclusión: de todos los factores psicológicos analizados solo el neuroticismo y el comportamiento de tipo A parecen asociarse a los trastornos musculoesqueléticos de nuca y hombros. En el primer caso, los individuos estarían particularmente atentos a los estímulos dolorosos y se quejarían más fácilmente de sensaciones anormales. Además los sujetos con ambos tipos de características tendrían una mayor vulnerabilidad al estrés de la organización, que por sí mismo se asocia a quejas musculoesqueléticas. Por otra parte, el estrés podría reducir las capacidades de *coping* y acentuar la percepción de síntomas somáticos (Bongers, PM et al., 1993). Las personas estresadas transformarían un trastorno físico, una sensación de malestar, en un trastorno psíquico manifestado por TMESes. El estrés de la organización puede asimismo modificar el comportamiento de los trabajadores que pueden reaccionar trabajando más, utilizar una fuerza excesiva o incluso reduciendo su tiempo de descanso (Feuerstein, M, 1996).

Los **cuadros clínicos** englobados en este apartado son:

A. Cervicalgia Crónica Simple

Como cervicalgia simple entendemos un cuadro doloroso de localización exclusivamente cervical que engloba tres cuadros clínicos: cervicalgia aguda o tortícolis, cervicalgia subaguda y cervicalgia crónica que es la que nos interesa desde la perspectiva del estrés.

La cervicalgia crónica simple es de poca intensidad, a veces se refiere como una simple molestia, de carácter persistente que puede alargarse hasta varios años. A la exploración la movilidad está conservada en la mayoría de los casos y puede ponerse de manifiesto dolor pero sólo a la movilización extrema; a la presión puede

existir sensibilidad dolorosa en las apófisis espinosas cervicales y zona paravertebral. Desde el punto de vista radiológico pueden encontrarse alteraciones diversas como rectificación de la curvatura normal e incluso algún signo de artrosis que, en cualquier caso, no son significativos. Afecta casi exclusivamente a las mujeres, sobre todo con personalidad lábil. En esta variedad de cervicalgia, las situaciones de estrés juegan un importante papel, actuando o como desencadenante o exacerbando los síntomas.

Otros casos de afectación cervical como el síndrome del latigazo pueden verse influidos en su evolución (mayor duración del dolor y recuperación retardada) por acontecimientos estresantes.

B. Síndrome Cervicocefálico

También conocido como síndrome de Barré-Lieou. Se trata de un cuadro de dolor cervical crónico que se irradia a región occipital y otras zonas del cráneo (región temporal o retroorbitaria, donde puede ser percibida como sensación de pesadez); se acompaña de otros síntomas tanto regionales como de otra localización:

- Locales: dolor frontooccipital ("en casco"), parestesias en vértex (sensación de hormigueo o quemazón espontáneo o a la presión, mareos, inestabilidad en la marcha, vértigos (muy frecuentes), acúfenos unilaterales e hipoacusia, trastornos funcionales de la visión (visión borrosa) y otros.
- De otra localización: parestesias en la faringe (sensación de cuerpo extraño, sensación de quemazón u hormigueo, etc.), afonías oscilantes, trastornos del aparato digestivo de tipo pseudoulceroso o biliar, dolor abdominal, acroparestesias, opresión torácica, disnea, dolores articulares.

El estado general suele ser bueno aunque suele ser bastante constante la astenia por las mañanas. La movilidad cervical suele ser normal y pueden existir puntos dolorosos a la presión.

En muchos casos se pueden encontrar alteraciones radiológicas de artrosis con osteofitosis que induce a achacar la sintomatología a la misma, especialmente si existen vértigos, con lo que quedaría completado el diagnóstico de cervicartrosis con insuficiencia vértebro-basilar por estrechamiento de la luz vascular por los osteofitos.

Desde el punto de vista clínico se puede constatar que, en su desencadenamiento o exacerbación sintomática, se pueden encontrar situaciones estresantes mejorando de forma muy significativa por medio de sedantes o ansiolíticos, analgésicos y especialmente psicoterapia.

2. Enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo

Son un grupo de enfermedades catalogadas como autoinmunes no órganoespecíficas en que existe una respuesta humoral inmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra componentes nucleares (intranucleares, intranucleolares) e intracitoplásmicos; es decir, son ocasionadas por un fallo de la tolerancia a los componentes del propio organismo.

Incluimos en este grupo las siguientes enfermedades:

- Lupus eritematoso diseminado
- Artritis reumatoide
- Espondilitis anquilosante
- Esclerosis sistémica
- Síndrome de Sjögren
- Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
- Dermatomiositis
- Polimiositis
- Lupus eritematoso subagudo

De todas ellas la más estudiada en relación con el estrés es la artritis reumatoide por ser la enfermedad de mayor incidencia de este grupo.

2.1. Artritis reumatoide (AR)

Es una enfermedad autoinmune mediada por células T caracterizada por una inflamación articular crónica, con frecuentes manifestaciones en otros órganos y sistemas, que cursa con una sinovitis crónica y destrucción de estructuras cartilaginosas y óseas. La inflamación se inicia en la membrana sinovial, siendo la sinovitis crónica la característica básica de la AR que, a su vez, viene definida por una proliferación incontrolada de sinoviocitos junto a infiltración de células mononucleares. Es un proceso que se inicia, probablemente, por la respuesta de los linfocitos T a un antígeno determinado. La producción local de citocinas produciría: hipertrofia de las células sinoviales, sobreexpresión de HLA-DR e hiperactividad de las células B con la subsiguiente producción local de anticuerpos. La reacción inflamatoria sinovial conduce al aumento de la formación de PGE2, la cual estimula la producción de citocinas como IL-6, TNF-α y factor inhibidor de la leucemia, que median en la destrucción del cartílago y activan los osteoclastos óseos. La IL-1, presente también e incrementada en el líquido sinovial, induce la producción de colagenasa en las células sinoviales y en el cartílago. La perpetuación de la sinovitis tendría lugar por la participación de células T,

macrófagos y fibroblastos. Iniciado el proceso autoinmune, la respuesta se podría propagar a otras localizaciones, al producirse anticuerpos contra antígenos, bien por recirculación de linfocitos activados, bien por propagación de la reactividad.

El marcador biológico característico de esta enfermedad está constituido por títulos elevados del factor reumatoide sérico (FR) de clase IgM con actividad anti-IgG, el cual no está presente en todos los enfermos de AR (se han cifrado en tres cuartas partes los casos de positividad del FR).

Es la más frecuente de las enfermedades inflamatorias del tejido conectivo.

Clínicamente, la sinovitis se manifiesta por dolor, tumefacción y disminución de la movilidad. El dolor en la mayoría de los casos es continuo y se expresa de acuerdo con las características psicológicas del paciente y/o la concurrencia de otros factores como capacidad funcional y factores psicosociales generadores de estrés.

La causa de la AR es desconocida pero se considera que tiene un origen multifactorial que involucra factores genéticos, ambientales, inmunológicos y hormonales. Un breve repaso de estos factores puede ayudar a entender su relación con el estrés.

A. Factores genéticos

Datos actuales demuestran que la AR tiene mayor incidencia en pacientes con una especial predisposición genética, aunque no debe ser considerada como una enfermedad hereditaria. Los genes que codifican las moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA) [también conocido como complejo mayor de histocompatibilidad - MHC (que es un sistema de genes altamente variables entre las personas que se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y cuyos componentes son definidos como clase I, clase II y clase III)] se asocian con una tendencia a desarrollar la AR. (*Dentro del complejo CMH se ubican un conjunto de genes que codifican y controlan la síntesis de glicoproteínas de membrana celular, las cuales se expresan en las diferentes poblaciones de células inmunocompetentes. Este sistema proteico se denomina "sistema HLA").*

El análisis de los nucleótidos del locus polimórfico, denominado HLA-DRB1, ha demostrado que la secuencia que codifica los aminoácidos 67 a 74 de la cadena β1 de las moléculas de algunas especificaciones como DR-4, DR-1, DRw-10 y DRw-14, es el elemento primario común asociado con la enfermedad. Esta secuencia de aminoácidos es esencial en la presentación del antígeno. Por tanto, las

asociaciones descritas con las especificaciones mencionadas pueden explicarse por la similitud estructural en una zona relevante desde el punto de vista de la respuesta inmune. Esta porción de aminoácidos presente en los pacientes con AR se conoce como epítope compartido o epítope de la AR. Existen otros genes fuera del HLA que constituyen el 70%-75% del componente global; el componente HLA representa el restante 25%-30%.

Además del HLA, una región del cromosoma 3 está relacionada con la AR; en esta región se encuentran genes de moléculas muy importantes en el reconocimiento específico de antígenos por los linfocitos T, como el CD80 y el CD86.

De cualquier forma, personas que desarrollan la enfermedad no presentan los genes que determinan la susceptibilidad a padecerla y, por el contrario, personas que tienen los genes nunca la desarrollan. Esto sugiere que el fondo genético de cada persona es importante pero no determinante.

B. Factores ambientales

Algunas bacterias y virus pueden desencadenar la AR en individuos genéticamente susceptibles. Entre estos agentes infecciosos figuran el EBV, retrovirus, virus de la hepatitis C, *Mycobacterium tuberculosis*, *Micoplasma*, *Proteus* y *H. pylori*. Entre los mecanismos implicados en esta relación figuran el mimetismo molecular, la transformación sinovial por virus y el depósito de antígenos bacterianos y superantígenos en la membrana sinovial.

C. Factores inmunológicos

La transición de los linfocitos de una fase de tolerancia a otra de activación inmune o autoinmune es regulada a diferentes niveles. En esta transición son importantes dos factores: el estado de maduración de las células presentadoras de antígenos (CPA) y los niveles de antígenos propios que son detectados por el sistema inmune. En ausencia de señales del sistema inmune innato o de señales de peligro, las CPA permanecen relativamente inmaduras e inducen tolerancia en las células T autorreactivas al presentarse péptidos propios. Este fenómeno de tolerancia también depende de la concentración de antígeno propio. El aumento de expresión de antígenos propios, junto a la presencia de señales proinflamatorias u otras circunstancias que promuevan la maduración de las CPA, romperá la tolerancia por activación de las células T autorreactivas y se desarrollará una enfermedad autoinmune.

D. Factores hormonales

Sabemos que las mujeres muestran una mayor incidencia de AR que los hombres (proporción de 3:1), lo que parece estar más relacionado con las hormonas que con otros factores genéticos. Esta hipótesis es sustentada por el efecto protector de los anovulatorios, el riesgo aumentado en las mujeres nulíparas y el aumento de susceptibilidad que existe durante los tres primeros meses del post-parto.

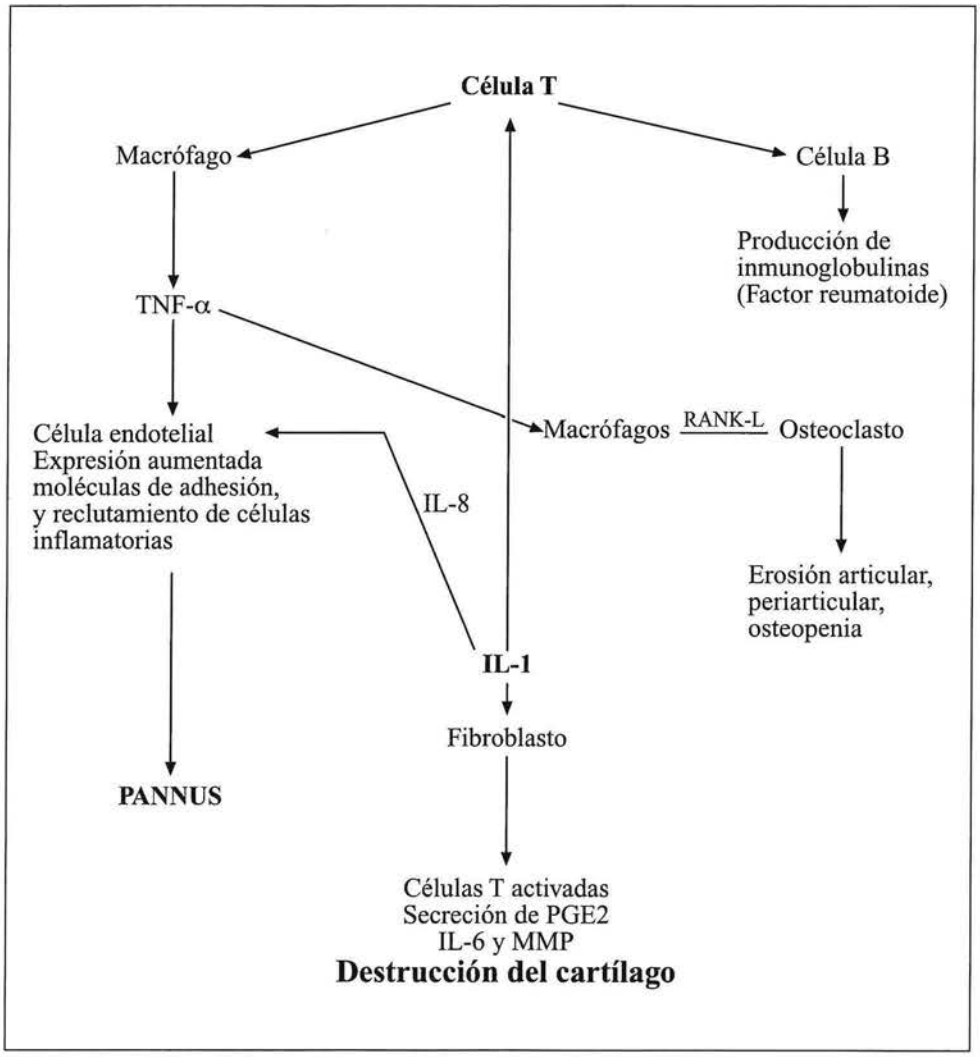


FIGURA 19.8. Esquema simplificado de la patogénesis de la AR (Shankar S, Handa R, 2004).

Patogénesis

Probablemente, el reconocimiento de un antígeno exógeno o autoantígeno actúa como factor detonante de una serie de eventos que culminan con la destrucción articular en pacientes con AR. Este fenómeno da lugar a la activación de los linfocitos TCD4+ lo que, junto a la estimulación de diferentes citocinas, induce a la diferenciación a células Th1, con la consiguiente liberación de IL-2 e IFN-γ. Las células T activadas infiltran la membrana sinovial y las citocinas proinflamatorias actúan sobre los macrófagos provocando la producción de elevadas cantidades de TNF-α y de IL-1. Estas citocinas: a) estimulan la proliferación de la membrana sinovial que da lugar a la formación del *pannus*; b) pueden inducir la diferenciación de células B a células productoras de anticuerpos que pueden participar en la destrucción articular; c) pueden inhibir la producción de citocinas IL-10 e I-14, producidas por las células Th2; y d) pueden estimular a los hepatocitos para liberar IL-6 que, a su vez, favorece la producción de proteínas de fase aguda, las cuales potencian la respuesta inmune.

El óxido nítrico (NO) ha sido implicado también en la AR. Las citocinas IL-1, TNF-α e IFN-γ aumentan la actividad de la NO sintasa inducible y de la ciclooxigenasa-2, lo que da lugar a niveles elevados de NO y de prostaglandinas. Por su parte, el NO tiene efectos catabólicos sobre los condrocitos en la AR: activa las metaloproteasas, incrementa la apoptosis y disminuye los niveles de antagonistas del receptor de IL-1. Las metaloproteasas degradan los componentes de la matriz extracelular del cartílago, como proteoglicanos y colágeno tipo II.

Autoantígenos relacionados con la artritis reumatoide (Blass, S et al., 1999)

Los antígenos que pueden participar en la patogenia de la artritis reumatoide son: antígenos xenogénicos, que incluyen las proteínas de estrés térmico de *Mycobacterium tuberculosis*, dnaJ de E. coli, la glicoproteína de 110 kDa y antígeno nuclear de EBV; autoantígenos expresados fuera de las articulaciones, como la filagrina y el antígeno Sa; autoantígenos expresados específicamente en las articulaciones, como el colágeno tipo II, la proteína del cartílago humano de 65 kDa y la glicoproteína del cartílago humano de 39 kDa y, finalmente, autoantígenos expresados de forma omnipresente, como el factor reumatoide, proteína de 68 kDa y proteína de 205 kDa, que probablemente sea el antígeno de mayor actividad estimuladora de células T en la AR (*La proteína de 68 kDa se localiza en el retículo endoplásmático pero bajo condiciones de estrés cambia su localización a la superficie celular lo que puede convertir a este autoantígeno en blanco de células T autorreactivas*).

Papel de la IL-1 en la AR

Diversos estudios experimentales avalan el papel de la IL-1 en la artritis crónica:

1. La infusión continuada de IL-1 en las rodillas de conejos induce artritis (Beige, U et al., 1989).
2. La inyección intraarticular repetida de IL-1 en la articulación de la rodilla de ratas induce artritis (Chandrasekhar, S et al., 1990).
3. La inyección o infusión de IL-1 a ratones induce el inicio de artritis (Hom, J et al., 1990).
4. La expresión intraarticular de IL-1β en la membrana sinovial del conejo por procedimientos de transferencia genética induce artritis (Ghivizzani, S et al., 1997).
5. Ratones carentes de IL-1Ra (antagonista del receptor IL-1) desarrollan artritis espontáneamente (Horai, R et al., 2000).
6. Ratones transgénicos IL-1α desarrollan artritis de forma precoz (Niké, Y et al., 2001).

La IL-1 y el TNF-α comparten diversas acciones biológicas: aumento de la producción de ciclooxigenasa 2 (COX-2), de PGE2 y de NO, todos ellos mediadores de la inflamación. Por otro lado, sabemos que, según se deduce de estudios experimentales con animales y con sangre periférica humana, el TNF-α induce la producción de IL-1 así como su propia producción, de la misma manera que la IL-1 induce la propia producción de IL-1 (Figura 19.9). Asimismo, es conocido que en ratones puede inducirse una artritis en ausencia de TNF-α pero no en ausencia de IL-1. Así pues, la IL-1 ejerce un papel fundamental en la fisiopatología de la AR, actuando sobre un amplio espectro de tipos celulares a nivel articular, ampliando y perpetuando el proceso inflamatorio en la AR. Así, la IL-1 es un potente estimulador de los sinoviocitos, de los condrocitos y osteoclastos. La activación celular por la IL-1 tiene lugar mediante su unión con el IL-1RI de la membrana; el complejo IL-1RI/IL-1 forma entonces un complejo heterodímero con la proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL-1RacP) que conduce a la transducción de señal y a la activación celular.

El papel de la IL-1 en la AR se resume en los siguientes efectos: 1. Inflamatorio. 2. De destrucción del cartílago y del hueso. 3. De prevención de la reparación articular. 4. Sobre el mecanismo del dolor.

1. Efecto inflamatorio. Inicialmente, la IL-1 recluta neutrófilos hacia el interior de la articulación, activando macrófagos y estimulando la proliferación de linfocitos T y B. Por otro lado, por la acción de la IL-1, los sinoviocitos proliferan

y producen IL-6, prostaglandinas (PGE2) y metaloproteasas de la matriz (MPMs), como colagenasa y estromelisina.

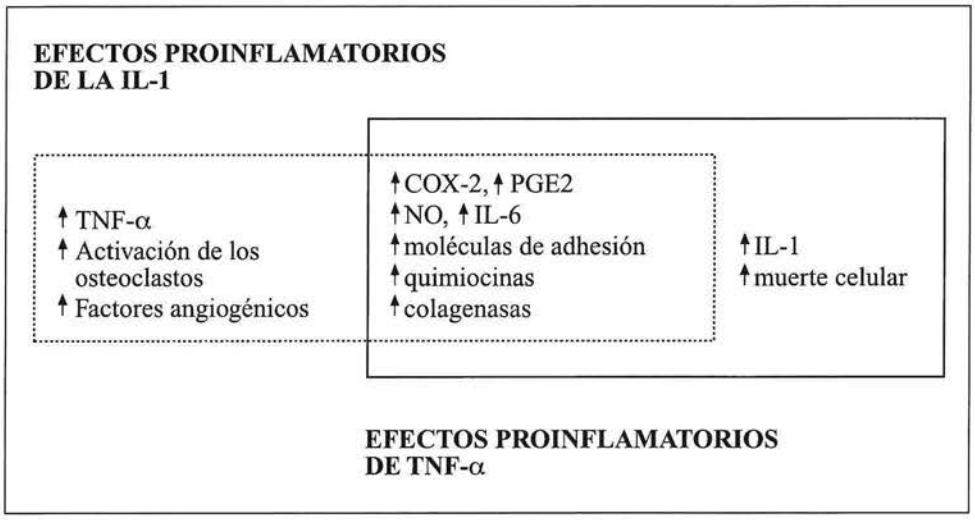


FIGURA 19.9. La IL-1y el TN-α tienen ciertos efectos proinflamatorios que se superponen. COX-2 = ciclooxigenasa tipo 2; PGE2 = prostaglandina E2; NO = óxido nítrico.

2. Acción destructora del cartílago y del hueso. La IL-1 tiene diversos efectos que favorecen la destrucción del cartílago y del hueso: a) activa los sinoviocitos que a través de las MPMs producidas por los mismos, propician la degradación de los proteoglicanos lo que conduce, a su vez, a la destrucción del cartílago; b) la IL-1 actúa sobre los condrocitos inhibiendo la síntesis de proteoglicanos y estimulando la degradación del colágeno; c) la IL-1 aumenta la producción de NOs inducible, con el consiguiente incremento de producción de NO. Niveles elevados de NO ocasionan la muerte de los condorcitos, células responsables del remodelado del cartílago; d) la IL-1 actúa directamente sobre las células T y los osteoblastos para incrementar la expresión de OPG-L, que es un regulador importante de la osteoclastogénesis. (OPG–L = ligando de la osteoprotegerina, conocido también como RANKL – *Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B.* La osteoprotegerina – OPG – es un factor que se une a la OPG-L, inhibiendo de esta manera la maduración y activación de los osteoclastos por lo que disminuye la resorción ósea por los osteoclastos. El equilibrio entre OPG-L y OPG determina el grado relativo de erosión ósea que se produce en la articulación). La OPG-L estimula la diferenciación de los precursores de los osteoclastos a osteoclastos maduros y también actúa directamente sobre estas células incrementando su actividad de resorción; e) la IL-1 induce la apoptosis de los osteoblastos, evitando de esta manera la formación de hueso nuevo.

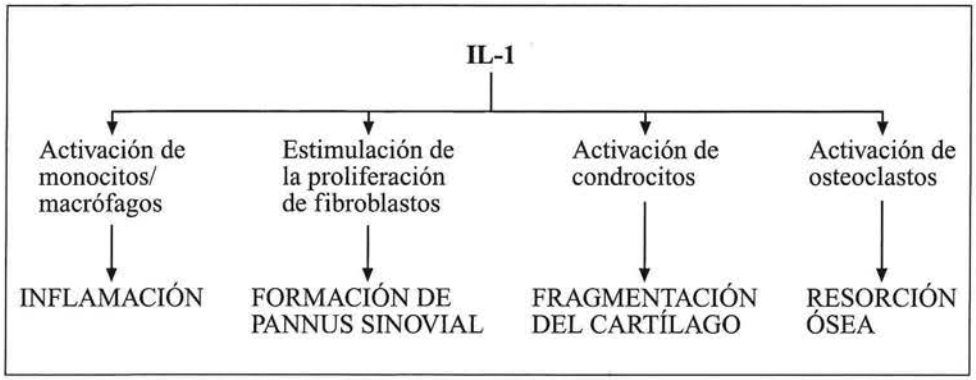


FIGURA 19.10. Mecanismo de inflamación y destrucción articular de la IL-1 en la AR.

3. Efecto de prevención de la reparación tisular. La IL-1 altera el proceso de la reparación al impedir la formación de matriz cartilaginosa e inhibir la síntesis de proteoglicanos por los condrocitos.

4. Efecto de la IL-1 sobre el dolor. El dolor, junto con la tumefacción e hipersensibilidad de la articulación inflamada, es un síntoma básico de la AR. La IL-1 y el TNF-α inducen activamente la producción de PGE2, leucotrienos y factor activador de plaquetas, que se encuentran implicados en los mecanismos del dolor.En un estudio con ratas Lewis afectadas de artritis autoinmune experimental (Felten, DL et al., 1992) se analizó el papel de las fibras nerviosas noradrenérgicas (NA) y peptidérgicas (SP) en los ganglios linfáticos. (Estas fibras están presentes en órganos linfoides primarios y secundarios, distribuyéndose por los vasos, músculo liso capsular y trabecular y dentro del parénquima entre las células del sistema inmune. Existen nervios N terminales directamente en linfocitos y macrófagos en bazo y ganglios linfáticos. En estos órganos, la adrenalina (ADR) actúa sobre células del sistema inmune.

Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la NA modula la respuesta primaria y secundaria de anticuerpos, respuestas de células T citotóxicas, actividad de las células NK y proliferación y diferenciación de linfocitos T y B. La sustancia P se ha mostrado como moduladora de respuestas inflamatorias y proliferación linfocítica. La denervación de fibras nerviosas NA en los ganglios linfáticos inguinales y poplíteos con 6-OH-Dopamina tuvo como consecuencia un inicio más temprano y un aumento de la severidad de los cambios artríticos así como de inflamación bilateral. La denervación de fibras SP con capsaicina en los mismos ganglios incidió en el retraso del inicio y disminución de la severidad de los cambios inflamatorios ipsilaterales, previniendo, asimismo, el desarrollo de

cambios artríticos contralaterales, en la artritis inducida unilateralmente. Según estos hallazgos, las fibras N y SP modularían, en los ganglios linfáticos, el inicio del ataque y la severidad de la artritis experimental en ratas Lewis. Este efecto modulador de las fibras nerviosas NA y SP en la localización linfática es claramente diferente del que producen en las articulaciones.

Artritis reumatoide y estrés

Se ha informado de que el estrés está ligado al desencadenamiento o exacerbación de la AR. Pero los estudios con animales y humanos ofrecen, a menudo, resultados contradictorios. Algunos tipos de estrés parecen abolir y otros parecen reforzar el desarrollo de síntomas reumáticos al menos en experimentación animal. En cualquier caso el desencadenamiento o inicio de la enfermedad, por estrés, no está tan claro como la exacerbación de los síntomas, al menos en lo que hace referencia a la AR puesto que en el caso de la Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) diversos estudios apoyan la relación entre eventos estresantes e inicio de la enfermedad, como veremos en el apartado correspondiente.

Estudios experimentales con ratas en los que se investigó si los estados emocionales podían influir en la susceptibilidad a la AR inducida por colágeno tipo II, mostraron que un estrés psicológico (exposición a un gato) abolió el desarrollo de artritis en ratas inmunizadas con colágeno tipo II. El mismo efecto se observó cuando las ratas fueron sometidas a otros tipos diferentes de estresores (transporte y manejo). Esta acción fue achacada a una disociación en el desarrollo de sensibilidad humoral y celular al colágeno (Rogers, MP et al., 1980). En otro estudio, ratas Lewis fueron sometidas a estrés psicológico durante 7 días, en períodos de 5 horas, con posterior inoculación de colágeno tipo II. El grupo de artritis inducida por colágeno, y expuestos a estrés, mostraron una mayor reducción de la anchura del tobillo y disminución de los índices de severidad en el miembro posterior (Miller, SC et al., 1995). Según estos hallazgos experimentales, el estrés tendría un efecto "antiinflamatorio", previniendo el desarrollo de artritis o disminuyendo la ya instaurada.

A. Relación positiva estrés-artritis reumatoide

Podemos encontrar trabajos que aportan suficientes pruebas para poder relacionar el estrés con la exacerbación de síntomas. Sin embargo, en este caso se ha encontrado también una disociación de efectos entre los sucesos mayores y los sucesos menores (molestias diarias). Una paciente de 52 años con AR, que formaba parte de un estudio de 12 semanas en que se investigaba la posible relación entre sucesos estresantes menores de la vida, el afecto negativo y la actividad de la enfermedad, sufrió, de forma

inesperada, la muerte de dos familiares. Su enfermedad remitió temporalmente la misma semana de los fallecimientos familiares. La recogida de datos se amplió a un año y los exámenes clínicos verificaron una amplia disminución de actividad en el estado de la enfermedad después de las pérdidas mayores. Por el contrario, los sucesos pequeños y el afecto negativo relacionaron con un aumento de los síntomas, constituyendo factores independientes de predicción de los síntomas de artritis en dicha paciente. Cuando estos resultados fueron contrastados con otros 25 participantes, los hallazgos esenciales apoyaron los resultados de este caso; es decir, los sucesos mayores y menores de la vida son predictores opuestos en el estado de la AR (Potter, PT et al., 1997). Herrmann, M et al. (2000) que revisaron los estudios publicados relativos a la influencia de eventos estresantes mayores y menores en el desencadenamiento y curso de la AR, ARJ, LED y síndrome de fibromialgia, encuentran que así como en el caso de la ARJ los eventos de vida mayores y el estrés crónico parecen ser factores muy importantes y significativamente asociados con el desencadenamiento de la enfermedad, en la AR los datos acerca de la influencia del estrés como desencadenante de la enfermedad son equívocos; sin embargo, de la revisión de 27 estudios independientes relativos a los efectos del estrés menor (molestias diarias que inducen estrés agudo), los autores concluyen que el estrés menor se puede relacionar con un incremento de la actividad de la enfermedad. En un estudio longitudinal a 5 años con pacientes de AR, Feigenbaum, SL et al. (1997) ponen de manifiesto que los pacientes con AR presentaban mayores niveles de estrés diario, la evolución de la enfermedad era peor y tenían significativamente más erosiones óseas al cabo de dicho período de tiempo. Se ha sugerido que los eventos de vida mayores y los sucesos menores pueden operar a través de diferentes vías neuroendocrinas y dar lugar a diferentes alteraciones de los mecanismos inmunes e influir de esta manera de forma diferente en las subsecuentes enfermedades. Por ejemplo, los eventos mayores podrían suprimir la actividad de la AR a través de la supresión de la actividad de las células Th1, en efecto mediado por cortisol y catecolaminas, en tanto que los estresores menores podrían inducir la exacerbación de la enfermedad a través de la activación de la descarga post-gangliónica de sustancias proinflamatorias con supresión "no glucocorticoide" de la actividad de las células Th1 (Walker, JG et al. 1999).

M. Marcenaro et al. (1999), estudiando una pequeña muestra de pacientes con AR (n = 15) encontraron una alta incidencia (86% de los casos) de sucesos estresantes, mayores y menores, precediendo el comienzo de la AR. Asimismo, un 40% de los pacientes mostraron un trastorno de personalidad de tipo obsesivo-compulsivo, otro 40% un trastorno límite de la personalidad, un 7% mostraron un trastorno dependiente y de tipo esquizoide. Sólo el 13% no presentaron un trastorno de la personalidad. Los autores sostienen que la existencia de sucesos estresantes mayores precediendo el comienzo de la AR y la presencia de trastornos de la personalidad apoyan el papel de una respuesta alterada del sistema de estrés como factor importante en la patogénesis de la enfermedad.

Otros datos que se pueden encontrar en la literatura que analiza el tema son:

a) Asociación entre los sucesos estresantes menores y actividad de la enfermedad (Thomason, BT et al., 1992).
b) Correlación entre niveles de molestias diarias y severidad de la incapacidad funcional (Turner Cobb, JM et al., 1998).
c) Menos eventos positivos y redes sociales de apoyo más pequeñas en pacientes de AR en comparación con controles sanos ((Turner Cobb, JM et al., 1998).
d) Correlación estadísticamente significativa entre la actividad de la enfermedad y niveles de estrés emocional (los niveles de estrés emocional potencian los síntomas de AR, de la misma forma que los síntomas aumentados de la enfermedad elevan los niveles de estrés emocional) (Crosby, LJ et a., 1988).
e) Más estrés en el comienzo de la AR que en el de la osteoartritis (OA). Mayor severidad de la enfermedad en subgrupos de pacientes con alto grado de estrés respecto de pacientes sin estrés al comienzo de la AR (Latman, NS et al., 1996).
f) Relación entre factores de estrés interpersonal y una mayor actividad de la enfermedad (Zautra, AJ et al., 1999).

B. Relación negativa estrés-artritis reumatoide

Del análisis efectuado por Herrmann, M et al. (2000) sólo 5 estudios con un total de 150 pacientes no apoyan la relación entre estrés menor y exacerbación de la enfermedad. Y otros estudios cuestionan la relación estrés-curso de la enfermedad. A título de ejemplo, en una investigación llevada a cabo con 48 pacientes (edad media de la muestra 57,8 años), se analizaron los sucesos de la vida en los dos últimos años, la magnitud de estrés experimentado ante dichos eventos, factores de apoyo social y estrategias de *coping*, auto-valoración del propio sujeto y evaluación médica, incluyendo parámetros objetivos, de la actividad de la enfermedad. Los resultados de este estudio indican que el curso de la AR no se ve influenciado por el número de sucesos de vida ni por la magnitud del estrés causado por estos eventos. También mostraron que, en base a la variable de sucesos de la vida, no existen diferencias entre los pacientes de AR en una fase temprana de la enfermedad de aquellos que presentan una enfermedad más evolucionada. Tampoco se encontró ninguna diferencia en sucesos de la vida en los pacientes con y sin episodios subjetivos de enfermedad experimentados en los dos años inmediatamente precedentes al estudio (Haller, C et al., 1997).

Otros estudios bien controlados no han encontrado una preponderancia de variables de estrés previas al inicio de la enfermedad en comparación con controles sanos, y tampoco han encontrado diferencias entre los seropositivos y los seronegativos (Conway, SC et al., 1994).

Síntomas de AR y estrés

Según se ha indicado anteriormente, los principales síntomas de la AR son la inflamación articular, el dolor y la incapacidad funcional. El estrés parece tener una cierta influencia sobre los mismos si bien difiere según el síntoma de que se trate. Así, Affleck, G et al. (1997) estudiaron a 50 pacientes en cinco ocasiones con intervalos de dos semanas recabando datos referentes a sucesos estresantes de la vida, el estado de humor diario y el dolor articular diariamente experimentado. Los exámenes clínicos comprendieron el estudio de la sensibilidad anormal e hinchazón de la articulación. Las pruebas analíticas se centraron en la V. de S. y en los receptores solubles de IL-2 (como marcadores de activación del sistema inmune que correlacionan con actividad de la enfermedad). El aumento de eventos estresantes diarios durante la semana precedente a cada examen clínico estaba asociado, en primer lugar, a incremento del dolor articular y, en segundo lugar y de forma indirecta a la disminución de la inflamación articular a través de la reducción de los niveles de IL-2R. Este estudio subraya la importancia de distinguir, en la AR, los potenciales efectos del estrés sobre el dolor en comparación con el proceso inflamatorio.

Experimentalmente se ha estudiado el efecto del estrés psicológico en la liberación de aniones superóxido por parte de los polimorfonucleares (PMN) en ratas sanas y con inflamación inducida por inyección de glicógeno de crustáceo (SGF) (Kang, DH et al., 1994). Sabemos que la liberación de metabolitos oxidativos por los PMN juega un papel significativo en la fisiopatología de la enfermedad. [Diversos sistemas enzimáticos (oxidasas, oxigenasas: lipo- y ciclo-oxigenasa) son capaces de transformar determinados compuestos orgánicos, tomando un átomo de H+ y originar radicales libres que reaccionan con otras sustancias. Así, el ácido araquidónico localizado en diversas células, como los leucocitos, bajo la acción de las oxigenasas se transforma en prostaglandinas, endoperóxidos intermediarios, tromboxano y prostaciclina (vía ciclooxigenasa) y derivados hidroperóxidos y leucotrienos (vía lipooxigenasa), de acción conocida sobre la inflamación]. El estrés aumentó la liberación de superóxidos por parte de los PMN en ratas sanas e inyectadas con SFG, con una acción similar sobre ambas. Según estos datos, en animales con un proceso inflamatorio, el PMN no es más susceptible a los efectos del estrés que el PMN de animales sanos. Sin embargo, habría que valorar la posible influencia de esta liberación incrementada en el contexto de un proceso inflamatorio ya iniciado.

Respecto a la incapacidad funcional tampoco se ha encontrado relación entre factores de estrés psicosocial y capacidad funcional autoevaluada por los pacientes, pareciendo depender más de la disposición de los mismos para promover conductas de enfermedad.

Sí, en cambio, parece existir un efecto diferencial del estrés en la AR según se trate de pacientes seropositivos o seronegativos. Algunos autores informan de la existencia de eventos serios de la vida o sucesos estresantes de carácter negativo, previos al comienzo de la enfermedad sobre todo en pacientes de AR seronegativos. Asimismo, sucesos estresantes post-inicio y actividad de la enfermedad fueron significativamente correlacionados en el grupo seronegativo, pero no en el seropositivo (Stewart, MW et al., 1994). Según esto, los factores de estrés pueden ser más importantes en el inicio y mantenimiento de la AR seronegativa que en el grupo seropositivo y, por ello, el grupo de seronegativos podría beneficiarse de manera particular con técnicas psicológicas de refuerzo de habilidades de manejo de estrés. Un estudio llevado a cabo con pacientes seronegativos y seropositivos (Mur, E et al., 1995) muestra que en comparación con los sujetos sanos de control, los pacientes con AR, en general, presentaron una estrategia de *coping* de estrés de carácter cognitivo, con menor tendencia a la autoimputación y a la agresión y, así mismo, menor consumo de alcohol y de fármacos; también utilizaron más estrategias de gratificación sustitutiva. Otros autores (Günther, V et al., 1994) encuentran otras diferencias entre seronegativos y seropositivos como mayores estrategias de gratificación y más intentos de controlar sus reacciones en los segundos en situaciones de estrés, así como una conducta de mayor autocompasión en los seronegativos.

Parámetros inmunes en la AR y estrés

Los pacientes con AR en fase activa muestran mayor proporción de linfocitos TCD4/TCD8 y mayor número de linfocitos T circulantes que expresan HLA-DR (lo que es índice de activación de los linfocitos). Algunos autores (Zautra, AJ et al., 1989) han investigado, en un grupo de 33 mujeres afectas de AR, la relación entre estrés y alteraciones de los linfocitos. Los hallazgos más significativos son: 1) una relación positiva entre sucesos estresantes menores y proporción de células B circulantes; 2) una relación inversa entre tensión psicológica y proporción de células T circulantes; y 3) una asociación entre sucesos mayores de la vida y proporción baja de células T colaboradoras/T supresoras. Otros autores (Palm, S et al., 1992), aplicando estudios de laboratorio consistentes en *test* de estrés neuropsicológico de una hora de duración, no han encontrado modificaciones en los subconjuntos de linfocitos, si bien el número de los mismos se incrementó tanto en sujetos normales como en pacientes de AR.

El estrés como factor permisivo o agravante de la AR

A. En el caso de la AR, el papel del estrés como factor permisivo de la enfermedad parece ser ambiguo, siendo más claro y determinante en el caso de la

artritis reumatoide juvenil (ARJ). En concreto, estudios llevados a cabo con pacientes afectados de ARJ, que involucra a niños, han mostrado que los eventos estresantes de la vida tienen un papel permisivo de la enfermedad. Así, un estudio de Herrmann, M et al. (2000) mostró que los niños que crecían en un ambiente familiar con uno sólo de los padres, como consecuencia del divorcio, separación conyugal o fallecimiento, representaban un 28% de la población con ARJ en comparación con el 11% de un grupo de control; que la adopción presentaba una frecuencia tres veces superior en la población de afectados por ARJ y que el 51% de los eventos mayores (divorcio, separación, muerte o adopción) ocurrió poco antes del comienzo de la enfermedad. En un estudio llevado a cabo en gemelos monocigotos con discordancia para ARJ, Meyerowitz, S et al. (1968) observaron que el estrés psicológico era más elevado en los gemelos que mostraban aflicción antes del inicio de la enfermedad. Es decir, en una amplia proporción de niños con ARJ, los eventos estresantes precedieron el inicio de la enfermedad. No obstante, estos datos tienen un valor limitado ya que estos estudios son retrospectivos y resulta obvio que en este campo de investigación se necesitan otros tipos de estudios (longitudinales, prospectivos). No sabemos por qué el estrés parece ser un factor permisivo en la ARJ y, en cambio, es dudoso en la AR. Se puede especular con la hipótesis de que existen diferencias en la actividad del sistema inmune en personas jóvenes respecto de personas mayores. Por ejemplo, en este sentido Naliboff, BD et al. (1991) informan de que el estrés induce un incremento de la actividad de las células NK en personas jóvenes pero no en sujetos mayores. Similares resultados se han hallado en estudios con ratas. Además, la respuesta inmune es típicamente superior en personas jóvenes respecto de personas mayores, de forma que los cambios de actividad del SI inducido por estrés puede afectar más a personas jóvenes que a personas mayores.

B. Respecto al estrés como factor agravante de la AR, en una revisión de estudios independientes relativos a los efectos del estrés menor (molestias diarias que constituyen una forma de estrés agudo) sobre la AR, Herrmann, M et al. (2000) concluyen que este tipo de estrés puede relacionarse con un aumento de la actividad de la enfermedad. Otro estudio longitudinal a cinco años de Feigenbaum, SL et al. (1979) puso de manifiesto que los pacientes con AR tenían mayores niveles de estrés diario, los resultados de la enfermedad eran peores y tenían un número significativamente mayor de erosiones óseas al cabo de dicho período de tiempo. Sólo cinco estudios que involucran a 150 enfermos de AR no apoyan la relación entre estrés menor y exacerbación de la enfermedad (Herrmann, M et al., 2000; Dekkers, KC et al. 20001).

Respecto al estrés mayor existen datos discordantes: unos estudios apoyan su asociación con la disminución de la actividad y otros, sin embargo, no muestran resultados convincentes.

De los estudios con animales se puede concluir que el estrés agudo durante unas horas estimula la respuesta inmune y las reacciones inflamatorias, mientras que el estrés sostenido durante días y semanas las suprimen.

Eje HPA y artritis reumatoide

Como sabemos las hormonas fundamentales del eje HPA son los glucocorticoides (GC) y las catecolaminas. Y, como se ha señalado anteriormente, el estrés tiene efectos diferenciales en la AR según se trate del estrés relacionado con las molestias diarias (consideradas como un estrés agudo menor que dura varias horas, en que GC y noradrenalina (NA) aumentan durante unas horas) o del estrés relacionado con determinadas situaciones de mayor importancia que tiene mayor duración (oscila entre muchos días o incluso semanas, en que las hormonas de estrés se mantienen elevadas durante días y semanas) (Figura 19.11). En una primera aproximación podemos decir que los efectos del estrés estarían mediados por los GC, las catecolaminas o ambos. Y siempre con el sistema inmune como telón de fondo.

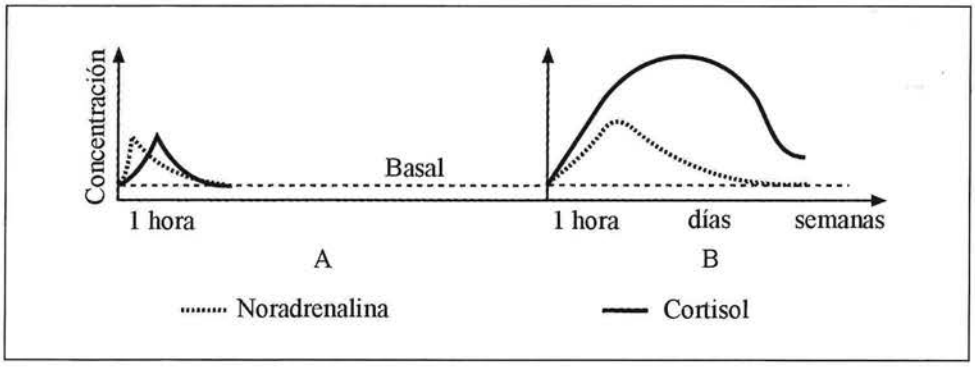


FIGURA 19.11. A. Estrés experimental agudo que muestra un breve incremento de noradrenalina (NA) y de cortisol (C) al cabo de una hora. B. Estrés sostenido, que muestra una importante liberación de NA y de C.

Diversos estudios han mostrado que tanto los GC como las catecolaminas tienen un efecto dual sobre la función inmune, de tal forma que los GC tienen un efecto inmunodepresor o inmunoestimulante dependiendo de sus niveles en relación con el tiempo, y la NA tiene, por un lado, efectos inmunosupresores al inhibir la secreción de TNF por los macrófagos vía β-adrenorreceptores y, por otro, realza la producción de TNF vía α_2-adrenorreceptores; además, la NA esti-mula la producción de complemento por los macrófagos a través de receptores α_1-adrenérgicos. Asimismo,

la NA también inhibe muchas funciones del SI innato como los macrófagos, células NK y neutrófilos vía receptores -adrenérgicos y estimula la quimiotaxis por aumento de la liberación de IL-8. Respecto al SI adaptativo tiene efectos estimulantes de las células B y Th2 a través de receptores β-adrenérgicos.

Este efecto dual juega un importante papel en la inmunoestimulación inducida por estrés agudo y en la inmunosupresión inducida por estrés sostenido. Por otro lado, el tono endógeno del eje HPA y del SNS previo al cambio inmune puede jugar un papel suplementario. Estas consideraciones han dado origen a la *hipótesis del espectro de estrés* en que se analiza la susceptibilidad a la enfermedad según el tono endógeno o la respuesta de los mediadores del eje del estrés a un desafío (grado de estrés). (Figura 19.12).

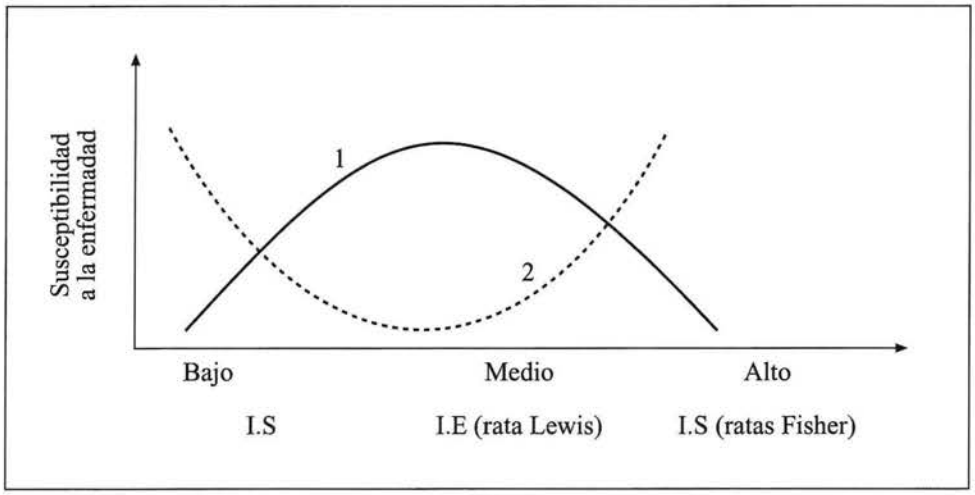


FIGURA 19.12. Hipótesis del espectro de estrés. El eje x representa el grado de estrés (respuesta de los mediadores). El eje y representa la susceptibilidad a la AR y a la ARJ (1) y a otras afecciones como infecciones y cáncer (2). I.S = inmunosupresión. I.E = inmunoestimulación.

Una región del espectro de estrés se caracteriza por un tono endógeno normal a ligeramente aumentado (eustrés), mientras que los dos extremos del espectro se caracterizan por un tono bajo o incrementado (distrés). De esta manera se supone que la relación entre el tono endógeno (grado de estrés) y la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes seguiría una curva de respuesta en forma de campana, mientras que la curva para la susceptibilidad al cáncer y a la infección tendría la forma de U invertida. La susceptibilidad a la AR y a la ARJ se ha relacionado, pues, con el grado de estrés, referido a la respuesta de GC y NA y a sus influencias sobre

la inmunidad, de forma que la interrelación de estos parámetros se traduciría por una curva en forma de campana, de tal forma que los extremos derecho e izquierdo del eje x, un bajo o alto tono o respuesta a un desafío, respectivamente, conduce a un ambiente de inmunosupresión con un riesgo bajo para enfermedades autoinmunes, mientras que se incrementa para otras enfermedades como el cáncer/infección. En la zona intermedia, la inmunoestimulación óptima previene el cáncer y las infecciones pero induce enfermedades autoinmunes (alta susceptibilidad para la AR y la ARJ).

Consecuencias del estrés en sujetos con AR y ARJ asintomáticos y sintomáticos

En la fase asintomática de la enfermedad articular inmune-mediada están indolucradas un limitado número de células (células T, células B y células presentadoras de antígenos). En este contexto, un estudio de Rantapaa-Dahlqvist, S et al. (2003) pone de manifiesto que anticuerpos anti-CPP (péptido citrulinado cíclico, un nuevo marcador altamente específico de AR) y el factor reumatoide IgA se detectaban muchos años antes de los primeros síntomas articulares. En esta fase, el estrés puede jugar un papel permisivo como se ha observado en modelos animales, y sospechado en la ARJ. Cuando la enfermedad se hace sintomática, están involucrados muchos otros tipos celulares como neutrófilos, fibroblastos, osteoclastos, células endoteliales, condrocitos, células cebadas, osteoblastos, fibras nerviosas, células madre, entre otras. En estas dos fases, la respuesta de estrés puede tener efectos muy diferentes como han puesto de manifiesto estudios experimentales de eliminación del SNS. La supresión del SNS antes de la inducción de la artritis conduce a una marcada reducción de la severidad de la enfermedad, mientras que si se lleva a cabo durante la fase crónica de la enfermedad ocurre todo lo contrario. Es decir, la influencia del SNS en la artritis dependerá de la fase en que se encuentre la misma y a la que corresponde un determinado mecanismo inmune. Por otro lado, el sistema de estrés cambia notablemente en las enfermedades inflamatorias crónicas de forma que puede tener respuestas de estrés inesperadas durante la fase asintomática de la enfermedad.

Respuesta del eje HPA al estrés agudo en la AR

Se sabe que en los pacientes con AR la responsividad del eje HPA disminuye respecto de la inflamación en curso y que un fenómeno importante es el cambio del ritmo circadiano en la AR. Hay que tener presente que el estrés inflamatorio es un estímulo continuo del eje HPA que conduce a los fenómenos típicos de habituación y que el estrés psicológico lleva también a fenómenos de habituación en el SNC. En personas sanas, las células inmunes y otras son receptivas a las hormonas de

estrés debido a la densidad normal de receptores de hormona y de neurotransmisores. Sin embargo, en algunos pacientes de AR se observan alteraciones del receptor de GC, con menor densidad de receptores intracelulares y mayor densidad de receptores ligados a la membrana con independencia de la terapia con corticoides. Estas alteraciones pueden conducir a una resistencia al cortisol que se ha supuesto juega algún papel en la AR. La cuestión entonces es si los pacientes con AR pueden, respecto de los controles, desarrollar una respuesta de cortisol adecuada en situaciones de estrés.

Con respecto a los estímulos del eje HPA, varios estudios de estrés agudo demostraron una respuesta inadecuada de la liberación de ACTH/cortisol después de la hipoglucemia inducida por insulina y durante un test de corticotropina. Sin embargo, estos estudios no son concluyentes. Recientemente, Dekkers, JC et al. (2001) han demostrado que los pacientes con AR, en comparación con los controles, no desarrollan una respuesta significativa de ACTH con la aplicación de un estrés psicológico controlado que se constata también por una inadecuada secreción de cortisol durante la fase de la prueba. También se ha demostrado que la liberación de cortisol por un ejercicio físico controlado disminuye notablemente respecto de controles normales. Una subpoblación de pacientes con AR muestra una regulación hipotálamo-hipofisaria dañada con un test de dexametasona. También la infusión de adrenalina controlada simulando una respuesta de estrés conduce a la disminución rápida del cortisol sérico en pacientes con AR pero no en los controles sanos. Así pues, parece que el estrés agudo en pacientes con AR puede originar, respecto de controles sanos, una disminución inesperada de los mediadores del eje HPA.

El sistema nervioso simpático en la AR y la ARJ en situaciones de estrés

De manera similar a lo referido para los receptores de GC, se ha descrito en los pacientes con AR una pérdida de β-adrenorreceptores periféricos y en las células inmunes de la sinovial, así como una alteración de la señalización a través de los adrenorreceptores. Asimismo, en pacientes con ARJ parece existir una regulación al alza de α_1-adrenorreceptores, que contrasta con la típica disponibilidad de receptores adrenérgicos β en las células inmunes, junto con un aumento de producción de IL-6.

Debido al cambio β-adrenérgico por el α-adrenérgico, la NA no puede ejercer sus actividades inmunosupresoras típicas vía β-adreneorreceptores en los macrófagos, neutrófilos y células NK. Estos fenómenos van acompañados por una pérdida funcional de fibras nerviosas simpáticas en el tejido sinovial inflamado en la AR. La pérdida funcional de fibras nerviosas simpáticas apoyaría una situación

proinflamatoria local debido a una inflamación inducida por el referido cambio adrenérgico. Similar cambio puede tener lugar en los órganos linfoides de pacientes con AR y ARJ ya que se ha documentado una pérdida funcional de fibras nerviosas simpáticas en el bazo de ratas con artritis inducida por adyuvante. La pérdida de fibras nerviosas simpáticas llevaría además a un desajuste: 1) entre el cortisol y la NA, que servirían de apoyo al cambio de β a α adrenérgico y 2) de la regulación del SNC.

Todos estos factores darían apoyo a la noción de un efecto proinflamatorio de la NA en la AR y en la ARJ.

Varios estudios han mostrado un aumento del tono simpático basal en pacientes con AR y con ARJ. Así, se ha puesto de manifiesto un aumento de la frecuencia cardíaca (Fc) en reposo y de la presión sistólica y diastólica. Otros investigadores han señalado una Fc elevada en reposo en pacientes con ARJ que se ha interpretado como un aumento del flujo noradrenérgico central. Este estudio ha sido apoyado por otros estudios que han mostrado en la AR un aumento de la actividad tónica autónoma pupilar con una relativa dominancia simpática y un refuerzo de la reacción sudomotora simpática. También se ha demostrado recientemente una actividad hipersimpática durante el sueño en la AR. Por otra parte, un aumento del tono basal del SNS podría originar una estimulación del sistema renina-angiotensina con la liberación de AII que se ha demostrado es un factor proinflamatorio. Hay que resaltar que la respuesta simpática a estímulos como la inclinación, la hipoglucemia o test de estrés generan respuestas simpáticas aumentadas o reducidas. Es decir, en la AR y la ARJ parece existir una incapacidad general del SNS para adaptarse adecuadamente a las necesidades precisas bajo condiciones de estrés.

Resumiendo, basándose en los cambios indicados en el tejido sinovial habría que esperar que un tono simpático basal aumentado y la pérdida local de fibras nerviosas simpáticas darían soporte a la respuesta proinflamatoria en estos pacientes.

Estrés y respuesta inmune en la AR y la ARJ

Los cambios en el eje HPA y en el SNS de los pacientes con AR y ARJ, como se ha puesto de manifiesto anteriormente, pueden llevar a reacciones proinflamatorias durante el estrés agudo. De hecho, los primeros estudios disponibles en la AR demostraron que la reactivación aguda de la enfermedad relacionó con un mayor número de estresores interpersonales unos días previos a la visita a una clínica ambulatoria y esto se asoció con un mayor número de

células CD3+ circulantes y con mayores niveles de sIL-2R (receptor soluble de IL-2) en suero. Otros estudios controlados han puesto de manifiesto un incremento de IL-6 durante las situaciones de estrés en la AR y la ARJ. Asimismo, después de la infusión de adrenalina a pacientes con AR, remedando una situación de estrés, el número de monocitos productores de IL-8 e IL-1 era mayor en la circulación periférica.

Estos estudios pueden sugerir que aberraciones del eje HPA en pacientes con AR y ARJ pueden llevar a un aumento de las respuestas proinflamatorias. Se ha especulado con la hipótesis de que el estrés sostenido puede conducir a un efecto proinflamatorio, sin que se generen a largo plazo respuestas adecuadas del eje de estrés. Basado en estos requisitos previos en la AR y la ARJ, la respuesta de estrés tiene que ser muy fuerte para evocar un efecto inmunosupresor. Esta puede ser la razón por la que pocos estudios han demostrado un efecto inmunosupresor del estrés (y solo con estrés mayor sostenido).

En resumen, de lo expuesto anteriormente se puede concluir que:

1. En condiciones normales, es decir, en ausencia de enfermedad, el estrés agudo menor activa la función inmune, mientras que el estrés mayor sostenido inhibe la respuesta inmune, manteniéndose intacto el eje de estrés.

2. Teniendo en cuenta el efecto inmunoestimulante del estrés en pacientes asintomáticos, el estrés puede ser un factor permisivo de la enfermedad, como se ha demostrado en el caso de la ARJ y, posiblemente también, al menos en algunos pacientes con AR. Las diferencias entre la AR y la ARJ son atribuibles probablemente a una mayor respuesta del sistema de estrés en los sujetos más jóvenes respecto de sujetos de más edad.

3. En condiciones de inflamación crónica, se observan: a) defectos del eje de estrés consistentes en una secreción inadecuada del cortisol; b) un aumento del tono simpático en reposo pero con una respuesta inadecuada durante el estrés; c) una pérdida funcional de fibras simpáticas en la sinovial, un cambio local β-adrenérgico a favor del α-adrenérgico; d) un desacoplamiento local entre el cortisol y la noradrenalina y entre el organismo y el área inflamada. Todos estos factores constituyen la base para el agravamiento de la enfermedad inducido por estrés.

4. Partiendo de estos cambios del eje de estrés, sería de esperar que tanto situaciones de estrés agudo menor como de estrés mayor de carácter sostenido constituyeran con mucha frecuencia un factor agravante de AR y ARJ, como así se ha demostrado de forma repetida.

Inflamación neurogénica en la artritis reumatoide

Una activa participación de la rama eferente de fibras aferentes nociceptoras primarias/peptidérgicas parece deducirse de los altos niveles de SP, CCGRP y VIP–*like* en el líquido sinovial de la articulación del artrítico junto a niveles incrementados de IL-6 en el líquido sinovial y en el plasma (Arnalich, F et al., 1994). El aumento de SP procedente de los nervios terminales, aunque también del líquido sinovial, induce la producción de colagenasa, por parte de los sinoviocitos, y de radicales libres de oxígeno. Esta liberación local puede ser lo suficientemente amplia como para conducir a la depleción de SP de los terminales nerviosos periféricos. Las fibras neuropeptidérgicas que inervan el tejido sinovial son estimuladas fácilmente por el movimiento articular o por la presión y por diversas moléculas (bradicinina, histamina, serotonina, K^+, prostanoides) capaces de estimular los nervios quimiosensibles. La SP y la inflamación refuerzan la estimulación nerviosa inducida por estas sustancias que, junto con la descarga espontánea de las fibras nociceptivas sensibilizadas, son responsables del dolor en reposo.

Como es sabido, la AR se caracteriza clínicamente por una afectación de las pequeñas articulaciones periféricas de manos y pies. La hipótesis más consistente para este modelo tipológico, apoyada en trabajos experimentales, es que las articulaciones pequeñas están involucradas de manera preferente como consecuencia de un componente neurogénico (liberación de SP y otros mediadores). Este efecto podría incrementarse por el uso frecuente que se hace de estas articulaciones. Una característica clínica inexplicada de la AR es la afectación articular simétrica. Se ha sugerido que se debe a un reflejo neurogénico espinal cruzado ya que diversas evidencias experimentales muestran que la inflamación clínica en un lado puede conducir a cambios inflamatorios subclínicos en el lado opuesto y que tales influencias pueden ser inhibidas por la interrupción de un arco reflejo espinal cruzado (Levine, JD et al., 1983). Es decir, la hipótesis del "cambio neurogénico" puede ser una posible explicación de la simetría de la AR.

En esta enfermedad se ha descrito un trastorno autonómico del SN consistente en un aumento de la actividad simpática a través de la actividad en los nervios aferentes nociceptivos primarios. Datos procedentes de estudios experimentales muestran que la simpatectomía quirúrgica y las drogas simpaticolíticas pueden tener un efecto beneficioso en la AR severa Por otra parte, el aumento de concentración de NPY en el liquido sinovial habla en favor de una participación activa del componente simpático. El aumento de la actividad simpática puede conducir a dolor y sinovitis, como ocurre en la distrofia simpática refleja.

Se ha demostrado también que la densidad de la inervación varía en función de la intensidad y cronicidad de la artritis; así, un tejido sinovial normal o ligeramente inflamado presenta una inervación más densa en fibras SP y CGRP que el tejido sinovial de la AR. Es decir, la sinovitis crónica vendría a estar caracterizada por un tipo de denervación sensorial denominada "autodenervación". Este fenómeno parece ser una consecuencia de la sinovitis crónica destinado a la autoprotección al conducir a un menor contenido de nociceptores en el tejido sinovial inflamado (fuente original del dolor inflamatorio artrítico) y parece ser debido a la liberación/agotamiento de neuropéptidos seguido por una destrucción estructural de fibras nerviosas, en las fases inflamatorias, con posterior regeneración y nueva formación de axones (conducido por la mayor resistencia de las células de Schwann no destruidas por la inflamación).

Uno de los descubrimientos mayores en el campo de la IN es la demostración de que las células sinoviales producen y expresan en su superficie neuropéptidos (Di Matteo, AC et al., 1997). En circunstancias particulares, las células residentes articulares pueden actuar independientemente del SNP y, como ellas poseen su propio sistema peptidérgico autocrino/paracrino, pueden regular diversas funciones como la proliferación celular y la producción de colagenasa. Otro ejemplo de semejante paradigma está representado por la expresión intracelular en el condrocito osteoartrítico de NGF y por la expresión de receptores NG en su superficie celular que están incrementados en el cartílago mas dañado.

Los opioides endógenos pueden jugar un papel en la artritis. Ellos también se producen por células no neuronales y se encuentran en niveles superiores a los normales en los tejidos de la articulación inflamada y en el líquido sinovial explicando en parte el mecanismo periférico de los opioides. La morfina intraarticular es eficaz para controlar el dolor post-artroscópico en la cirugía de la rodilla probablemente por acoplamiento con los receptores opioides para inhibir proteínas G. Esto neutralizaría los efectos de otros mediadores sensibilizantes como la bradicinina, la histamina, el K, protones y prostanoides que aumentan el AMPc.

Artritis reumatoide y técnicas de relajación

La aplicación de técnicas de relajación y de *biofeedback* han mostrado su utilidad en el alivio de la sintomatología relacionada con el estrés en pacientes de AR. Así, un estudio con pacientes entrenados en técnicas de relajación y *biofeedback* de control de temperatura puso de manifiesto un significativo beneficio en los índices físico-funcionales respecto a un grupo de control con tratamiento fisioterapéutico tradicional (Achterberg, J et al., 1981). Tratamientos de tipo conductual-cognitivo se han mostrado eficaces en el control de la AR: estudios de aplicación de terapia

combinada de *biofeedback* térmico en la articulación dolorosa, métodos de relajación muscular y fijación de objetivos conductuales han evidenciado una clara mejoría clínica, (evidenciada por la disminución del dolor y recuperación de la capacidad funcional) con reducción paralela de los niveles del factor reumatoide. Otros estudios similares de gestión del estrés y del dolor y de fijación de objetivos conductuales han puesto de manifiesto no sólo una mejoría clínica, sino un incremento de células supresoras con disminución de la proporción de células T colaboradoras/supresoras en relación con la capacidad percibida para hacer frente al dolor. Finalmente, se ha podido constatar que el tratamiento psicológico tiene efectos beneficiosos sobre la inflamación articular (evidenciado por la disminución de la V. de S. y la reducción del deterioro articular), si bien algunos estudios han mostrado que la intervención psicoterapéutica reduce más la incapacidad funcional que la actividad de la enfermedad (Günther, V et al., 1994).

Otras formas de terapia psicológica de la artritis reumatoide

En una investigación llevada a cabo con 51 pacientes diagnosticados de AR (Smyth JM et al., 1999), de los que treinta y dos fueron asignados a una tarea consistente en escribir sobre los sucesos estresantes de sus vidas (grupo I) y los diecinueve restantes a escribir, asimismo, sobre temas emocionalmente neutros (grupo II), con evaluación por parte de un reumatólogo antes de la tarea, a las dos semanas, a los dos meses y a los cuatro meses, se constató que, al cabo de los cuatro meses, los pacientes del grupo I presentaban una significativa mejoría en la actividad global de la enfermedad [reducción media en la severidad de la enfermedad de 1.65 a 1.19 (28%) en una escala de 0 (asintomática) a 4 (muy severa], mientras que en el grupo control no se evidenció ninguna mejoría. Es decir, los pacientes del primer grupo experimentaron al cabo de las dieciséis semanas una mejoría que no era atribuible al tratamiento médico normal que los pacientes de ambos grupos recibían y que mantuvieron durante todo el período considerado. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio se limitan a un período determinado de tiempo, suscitando dudas sobre la posible persistencia de la mejoría más allá del tiempo considerado. De cualquier forma, este estudio abre nuevas perspectivas de tratamiento de los pacientes con AR, distintas a las usualmente utilizadas y consignadas en el apartado anterior.

2.2. Artritis crónica infantil (ARJ)

Es la enfermedad inflamatoria del tejido conjuntivo más frecuente en niños. Su causa permanece desconocida aunque se considera que están involucrados dos factores: a) predisposición genética (se han asociado diversos antígenos de

histocompatibilidad con las tres formas de inicio de la enfermedad; incluso se ha descrito también diferente antígeno HLA en la forma poliarticular, dependiendo de la positividad o negatividad del factor reumatoide), y b) factores desencadenantes como bacterias, virus, inmunodeficiencias y estrés.

Se distinguen tres formas de inicio: 1. Sistémica o enfermedad de Still, que representa alrededor del 10% del total de ACJ. Afecta por igual a ambos sexos, comenzando por regla general antes de los cinco años. Se caracteriza por la afectación general con fiebre alta e intermitente, con un *rash* cutáneo en la mayor parte de los casos que puede preceder, en un tiempo variable, a la artritis. 2. Poliarticular, que representa alrededor del 40% de todos los enfermos de ACJ, y se caracteriza por la afectación de cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses, comenzando en las pequeñas articulaciones de la mano, en la articulación temporomandibular y en la columna cervical con posterior afectación del resto de las articulaciones. El factor reumatoide puede ser positivo (constituyendo la auténtica ARJ) o negativo. 3. Oligoarticular, en que se afectan, generalmente, cuatro articulaciones grandes, como la rodilla que es la más frecuentemente afectada, durante los seis primeros meses de la enfermedad. Representa el 50% de las ARJ. Existen tres formas de ARJ oligoarticular: asociada a ANA positivos y uveítis (que se inicia a edades tempranas), asociada a HLA-B27 (de presentación más tardía) y la asociada a factor reumatoide positivo. Los pacientes se encuentran peor por la mañana, mejorando a lo largo del día y empeorando nuevamente por la noche, sugiriendo un mecanismo inmune neuroendocrino en la fisiopatología de la enfermedad. En niños con ARJ se han observado niveles normales o descendidos de cortisol a pesar del aumento de IL-6, IL-1β y TNFα que activan el eje HPA (Chikanza, IC et al., 1999). Algunos estudios demuestran que en la ARJ existe una desregulación del SNA asociado con un aumento del flujo noradrenérgico central, así como alteraciones en la capacidad del sistema inmune para responder a los mediadores del SNA. La función alterada del SNA se asocia a cambios en la respuesta de los leucocitos a los mediadores del SNA vía receptores β-adrenérgicos. Los leucocitos de pacientes con ARJ activa tienen una menor respuesta AMPc a un agonista β_2 debido, presumiblemente, al aumento de la activación de la AMPc-fosfodiesterasa en dichas células. Algunos autores (Heijnen, CJ et al., 1996) muestran que las catecolaminas pueden estimular la producción de IL-6 en niños con ARJ por activación de receptores α_1 de los leucocitos periféricos (en individuos sanos las catecolaminas pueden inhibir la producción de citocinas proinflamatorias tipo IL-6 y TNFα por interacción con receptores β_2-adrenérgicos). Receptores funcionales α_1-adrenérgicos están ausentes en los leucocitos de donantes normales y en leucocitos de pacientes con la forma oligoarticular de la enfermedad.

Como se ha indicado con anterioridad, el estrés puede jugar algún papel en la exacerbación de la enfermedad. Henoch, MJ et al (1978) estudiando un grupo de ochenta y ocho niños afectados de ARJ encontraron que determinadas

circunstancias familiares (padres divorciados, separados o fallecimiento de uno de ellos) eran significativamente más frecuentes que en un grupo control de niños sanos (28.4% vs 10.6%) También la adopción había sido tres veces más frecuente en el grupo con ARJ. El 51% de estos sucesos (divorcio, separación, muerte o adopción) coincidió prácticamente con la fecha de inicio de la enfermedad. Vandvik, IH et al (1989) estudiaron 106 familias de niños con ARJ en relación con la prevalencia de dificultades familiares persistentes, sucesos estresantes recientes y estado socioeconómico, mostrando que las dificultades familiares y los sucesos estresantes recientes estaban presentes en las dos terceras partes de las familias, mostrando una correlación entres estos factores psicosociales y ARJ pero sólo en las formas poli- y oligoarticular.

2.3. Lupus eritematoso diseminado

El Lupus Eritematoso Diseminado (LED) es una enfermedad crónica, inflamatoria, de carácter autoinmune no órgano-específica, con afectación de diversos órganos y tejidos y una variada expresión clínica, y evolución por brotes. Parece tener un origen multifactorial en que factores endógenos (genéticos; familiares; hormonales, fundamentalmente los estrógenos, de forma que en los años previos a la edad fértil de la mujer y en la menopausia disminuye la incidencia de la enfermedad, mejora con la ovariectomía y empeora durante el embarazo y antes de la menstruación) y exógenos (virus; fármacos, como la hidralazina, la metildopa, la procainamida, la isoniacida y la quinidina; sustancias químicas, como las hidracinas, las aminas aromáticas, el tricloetileno, la sílice y el molibdeno; la radiación ultravioleta, que al inducir apoptosis en los queratinocitos dérmicos hace que queden expuestos en la superficie celular antígenos nucleares y citoplasmáticos; y estrés físico y psicológico) pueden conducir: a una pérdida de la propia tolerancia inmunológica, a la activación policlonal de células B, proliferación y diferenciación de células B y, finalmente, a la producción de autoanticuerpos contra antígenos, propios y externos, que tras la formación de inmunocomplejos y su depósito en los tejidos, daría lugar a un proceso inflamatorio de localización preferentemente cutánea, articular y renal.

Es una enfermedad que afecta a personas jóvenes, con un pico de incidencia situado entre los 15 y los 40 años. La edad de comienzo se sitúa como media hacia los 30 años, predominando en mujeres (90% aproximadamente en la mayoría de las series) en relación, probablemente, con los estrógenos que incrementan la susceptibilidad a padecer la enfermedad.

Desde el punto de vista patogénico se considera que un estímulo o estímulos podrían actuar, en personas genéticamente susceptibles, sobre la inmunidad celular

y humoral, el sistema mononuclear fagocítico y/o sistema del complemento cuya interacción daría lugar a la presencia de complejos inmunes circulantes, anticuerpos citotóxicos, células citotóxicas y/o mediadores químicos que como sistemas efectores serían los responsables de los daños.

Desde el punto de vista inmunológico, la anomalía inmune común es la hiperactividad de los linfocitos B que conduce a la producción de mayores cantidades de inmunoglobulinas y anticuerpos incluso contra antígenos propios. Respecto a los linfocitos T, son características algunas alteraciones como la disminución de los propios linfocitos T, anticuerpos antilinfocitarios T, depleción de linfocitos CD8+ y expansión de los CD4+ y disminución de actividad de las células NK. Las citocinas producidas por los linfocitos T para regular otros linfocitos como la IL-2, TNF e IFN están disminuidas y, por el contrario, están incrementadas las citocinas que promueven el crecimiento, la proliferación y la estimulación de los linfocitos B como las IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Otras alteraciones están relacionadas con los factores del complemento.

Entre un 20% y un 30% de enfermos de LED muestran niveles elevados de prolactina (Jara, LJ et al., 2001), pero el significado de esta hiperprolactinemia es controvertido: para algunos autores constituiría un indicador de actividad de la enfermedad e incluso podría jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad mientras que para otros no existiría dicha relación (Buskila, D et al., 1996).

Estrés y LED

Sabemos que la activación inmune sistémica en el LED estimula el eje HPA como un mecanismo para minimizar los efectos perjudiciales de la inflamación, pero la activación crónica del eje HPA también produce efectos que resultan similares a determinadas características del síndrome neuropsiquiátrico del LED.

Diversos estudios muestran que una elevada proporción de enfermos con LED informan de una exacerbación de sus síntomas entre los que se incluye: mayor actividad y severidad de la enfermedad, dolor articular incrementado, mayor *distress* abdominal, exacerbación del *rash* e incapacidad funcional en relación con los eventos estresantes mayores y estresores menores (molestias diarias), de forma que muchos afectados consideran que el estrés juega un papel en el inicio y exacerbación de la enfermedad (Adams. SG et al., 1995; Blumenfield, M, 1976; Da Costa, D et al., 1999; Dobkin, PL et al., 1998; Hochberg, MC et al. 1988; Hugo, FJ et al., 1996). Da Costa, D et al. (1999), en un estudio prospectivo con 42 mujeres diagnosticadas de LED, analizaron la posible correlación entre estresores mayores (eventos negativos de la vida) y menores (molestias diarias), actividad de la

enfermedad y modificaciones de la capacidad funcional a lo largo de un período de ocho meses. Los resultados mostraron que los eventos mayores en los seis meses precedentes correlacionaron con una disminución de la capacidad funcional de hasta un 13%, en los ocho meses posteriores. Sin embargo, las molestias diarias no relacionaron con los niveles de incapacidad. Los autores concluyeron que, por una parte, factores demográficos y factores relacionados con la enfermedad no fueron determinantes de incapacidad funcional a corto plazo mientras que el estrés causado por los eventos negativos de la vida sí lo fueron y, por otra, que el estrés puede tener efectos diferenciales sobre los resultados del LED dependiendo de las características del agente estresor. Dobkin, PL et al. (1998) estudiaron los efectos sobre la salud física y mental de 44 mujeres con LED de variables psicosociales, como la severidad de las molestias diarias, el soporte social y el distrés psicológico, y de los factores médicos relacionados con la enfermedad, como duración de la enfermedad, actividad de la misma y afectación orgánica. Los resultados mostraron que un estrés elevado (determinado por la severidad de las molestias), un deficiente apoyo social y el distrés psicológico, variables potencialmente modificables, fueron buenos factores de predicción de la percepción individual de la salud física global. Por su parte, Pawlak, TC et al. (1999) hicieron un seguimiento durante seis meses de 41 pacientes de LED. Durante dicho período recogieron información acerca del estrés de la vida diaria para evaluar su influencia sobre la enfermedad. Los resultados obtenidos encontraron una correlación positiva entre la calidad del sueño, salud psicofísica, humor, estrés y actividad de los anticuerpos anti-DNA o actividad antinuclear en los pacientes con LED. En otras palabras, los individuos que experimentaron mayores niveles de distrés y molestias diarias más severas informaron de una peor salud física global y mayores niveles de actividad de la enfermedad, lo que da soporte adicional al papel del estrés en la etiología y exacerbación de la enfermedad.

También se ha señalado que en el LED, y en comparación con la artritis reumatoide, el número e intensidad de estresores diarios relacionan más intensamente con el estado físico de los pacientes (Wekking, EM., 1991). De acuerdo con esta última apreciación, algunos estudios recientes apoyan este punto de vista. Pawlak, CR et al. (2003), en un estudio longitudinal con 41 mujeres con registro del estrés diario y evaluación médica con determinación de parámetros analíticos cada cuatro semanas, ponen de manifiesto que a los seis meses el estrés psicológico diario estaba asociado con la exacerbación de la enfermedad, por lo que los autores sugieren que el estrés psicológico se relaciona con la exacerbación de la enfermedad. Otro estudio reciente de Peralta-Ramírez, MI et al. (2004), con 46 pacientes afectados de LED y 12 pacientes con LE discoide en que fueron evaluados el estrés experimentado diariamente durante seis meses, los eventos estresantes de alta intensidad y la sintomatología propia de su enfermedad, muestra que un alto porcentaje de los pacientes (74,1%) percibió un empeoramiento de sus

síntomas debido al estrés diario. De este porcentaje, el 53,4% empeoró el mismo día en que sufrieron el estrés y el 20,7% lo hizo el mismo día y el siguiente. En los pacientes cuyos síntomas empeoraron durante dos días debido al estrés, se encontró un aumento de actividad de la enfermedad puesta de manifiesto por niveles incrementados de C3, C4 y anticuerpos antiDNAn. No se encontró una relación entre empeoramiento de la sintomatología y los eventos estresantes intensos. Los autores concluyen que el estrés diario, y no los eventos estresantes, empeoran la sintomatología clínica percibida por los pacientes con lupus eritematoso y que este empeoramiento mantenido durante dos días se asocia a un incremento en la actividad de la enfermedad. En el estudio de Wekking, EM et al., (1991), realizado con 21 pacientes, el número e intensidad de los estresores diarios muestra una relación más fuerte con el estado físico y psicosocial en los pacientes con LED que en los de artritis reumatoide, pero en cambio sólo encontró una correlación débil entre las variables psicosociales, hematológicas y serológicas.

En resumen: el estrés cotidiano empeora la sintomatología clínica del lupus especialmente en los pacientes que experimentan mayor estrés así como en los que padecen un lupus más activo y menos controlado.

Eje HPA en el LED

Ha sido motivo de discusión si la activación del eje HPA-SNS en el LED constituye uno de los factores involucrados en la patogénesis de la enfermedad. De ahí que la activación del sistema de estrés haya sido evaluada en diferentes estadios clínicos de la enfermedad, habiéndose implicado en la patogénesis del LED neuropsiquiátrico. (Los mecanismos patogénicos del síndrome neuropsiquiátrico del LED no están bien definidos pero la lesión más frecuente parece ser la oclusión vascular por vasculopatía mediada a través de inflamación crónica, de autoanticuerpos y de activación persistente del sistema nervioso autónomo, que es una posible causa de vasoconstricción e hipertensión en el LES).

Cutolo, M (2003) ha sugerido que el eje HPA y, en particular, el hipocampo están involucrados en la génesis de los síntomas del síndrome neuropsiquiátrico del LED ya que las citocinas IL-1 e IL-6 están aumentadas en el L.C.R. de los pacientes con LED; la prolactina aparece elevada y la bromocriptina puede influir disminuyendo la actividad de la enfermedad; los ataques epilépticos son una característica frecuente y las alteraciones de imagen en el lóbulo temporal son prominentes.

En un estudio con pacientes afectados de LED con moderada actividad y sometidos a tratamiento con corticosteroides a largo plazo, Straub, RH (2000) analizó la función del eje HPA, mediante la determinación de ACTH, androstendiona

(AND), cortisol, DHEAs antes y durante el *test* de CRHh (CRH humano), buscando su relación con diversas citocinas como la IL-6 y el TNF. Los niveles séricos de las hormonas y las citocinas fueron medidos antes y durante el test de CRHh comparándose los resultados de 12 pacientes, 12 sujetos sanos (SS) y 12 sujetos sanos que habían sido tratados con prednisolona durante un corto período de tiempo (SS+P). Los niveles basales y tras estímulo de AND, cortisol y DEA fueron menores en pacientes que en SS, si bien el ACTH en los pacientes fue normal. En el grupo de LED y respecto de los otros dos grupos: a) los niveles basales y estimulados de DHEAs fueron más bajos con relación al cortisol o la AND y b) los niveles basales y estimulados de hormonas adrenales fueron menores en relación con la IL-6 o TNF. Por el contrario, en los pacientes con LED los niveles basales o estimulados de ACTH fueron normales en relación con dichas citocinas. Este estudio pone de manifiesto una marcada insuficiencia suprarrenal y un cambio de la esteroidogénesis al cortisol en pacientes con LED pero con una función hipofisaria normal.

Diversos estados emocionales negativos, como la depresión, la ansiedad y la ira, se asocian y pueden exacerbar la sintomatología de los pacientes con LED (Adams, SG Jr. et al., 1994), si bien para otros autores el distrés psicológico no influye en la actividad de la enfermedad (Ward, MM et al., 2002).

En los pacientes con LED, como en los sujetos sanos, el estrés produce un incremento de la concentración de catecolaminas, pero la subsecuente elevación de linfocitos B y T supresores/citotóxicos y la disminución de linfocitos T *helper* son menos pronunciados. Es decir, los pacientes con LED difieren respecto de los controles normales en su respuesta inmune inducida por estrés. Un estudio de Pawlak, CR et al. (1999) con 15 pacientes afectados de LED y 15 controles sanos, en que fueron evaluados parámetros cardiovasculares (frecuencia cardíaca y presión arterial), hormonales (concentración de catecolaminas), inmunes (subpoblación de linfocitos, actividad de las células NK y expresión de β-adrenorreceptores en las células mononucleares de la sangre periférica) antes y después de ser sometidos a una prueba de estrés agudo (tarea de hablar en público), puso de manifiesto que, si bien ambos grupos mostraron similares respuestas psicológicas, cardiovasculares y neuroendocrinas, difirieron en la respuesta inmune: en los pacientes el aumento transitorio en el número de células NK fue menos pronunciado que en los controles sanos y, además, no aumentó ni la actividad de las células NK ni el número de β-adrenorreceptores, lo que sí tuvo lugar en los controles sanos.

Respecto a los trastornos psiquiátricos del LED, se ha sugerido que la depresión mayor puede estar más relacionada con los efectos del estrés de una enfermedad crónica (como sucede en otras enfermedades debilitantes crónicas que comparten con el LED cronicidad y tratamiento), en tanto que los síntomas psicóticos están más en relación con la propia enfermedad.

Se ha informado de que la neopterina es un parámetro de actividad en los pacientes con LED. La neopterina es un marcador de inflamación producido por los monocitos-macrófagos que participa en la oxidación de los lípidos y actúa como cofactor en distintos procesos enzimáticos. Un estudio de Lim, KL et al. (1993) con 68 pacientes de LED muestra, respecto de un grupo de control, un significativo incremento de neopterina urinaria en los pacientes con enfermedad activa y con enfermedad inactiva, si bien en los primeros fue significativamente mayor. Schubert, C et al. (1999) estudiaron una enferma con LED que durante 63 días fue sometida a análisis de orina para determinación de neopterina a la vez que registraba los incidentes y los estresores diarios. Los resultados mostraron que los incidentes moderadamente estresantes asociados con altos niveles de irritación emocional fueron un factor de predicción de un incremento de neopterina al día siguiente. Este mismo equipo investigador repitió el estudio posteriormente con dos pacientes mostrando que, como en el caso anterior, los incidentes estresantes fueron un factor de predicción de incremento de neopterina urinaria 36 y 60 horas después (Christian, S et al., 2001). Son precisos estudios con mayor número de pacientes así como con controles sanos para que estos resultados puedan ser debidamente validados.

En los enfermos con LED con manifestaciones dolorosas la aplicación de programas de reducción de estrés puede producir a corto plazo una mejoría del dolor y efectos beneficiosos desde el punto de vista psicológico y de la capacidad funcional (Greco, CM et al., 2004).

2.4. Espondilitis Anquilosante

La EA es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta predominantemente al esqueleto axial, pelvis, columna vertebral y tórax. Las articulaciones sacroilíacas constituyen la localización más constante y característica en esta enfermedad. Las articulaciones periféricas pueden resultar, asimismo, afectadas (caderas y hombros) e incluso pueden desarrollarse manifestaciones extraarticulares. Predomina en el sexo masculino, preferentemente en los que expresan el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27, existiendo una clara agregación familiar. Infecciones y estrés han sido señalados como factores desencadenantes de la EA. Un estudio retrospectivo con 1.080 pacientes de EA llevado a cabo por Zochling, J et al. (2006) y diseñado para investigar los eventos potencialmente desencadenantes de EA, muestra que las infecciones fueron relativamente comunes en los tres meses previos a los primeros síntomas: un 4,6% presentaron una infección gastrointestinal, un 2,6% una infección respiratoria y un 2,5% una infección del tracto urinario. El 5% informaron de una actividad física intensa tres meses antes del inicio de los síntomas y un 7,3% informaron de estrés emocional (4,2%) y de estrés en el trabajo (3,1%). Otros

factores, como una lesión o una intervención quirúrgica presentaron menor prevalencia (1,7% y 0,7%, respectivamente). El embarazo supuso un 7,4% de los casos de afectación femenina de la enfermedad. Al analizar los doce meses anteriores a la presentación de los primeros síntomas, el estrés en el trabajo, el embarazo y un proceso infeccioso fueron los factores que mostraron mayor cercanía respecto a los inicios de la enfermedad. Los autores señalan que el estrés laboral y la infección son desencadenantes potenciales del inicio de la EA, si bien su bajo índice sugiere que sólo constituyen una pequeña parte del entorno medioambiental que, en combinación con la predisposición genética, pueden inducir el desarrollo de esta enfermedad inflamatoria crónica.

3. Fibromialgia (FM)

La fibromialgia es un síndrome clínico caracterizado por dolores generalizados no articulares. Es la causa más habitual de dolor musculoesquelético crónico. Más frecuente en mujeres, aparece entre los 20 y los 40 años. Su prevalencia se ha estimado en alrededor del 2% de la población general y del 20% de pacientes ambulatorios de reumatología.

Sintomatología de la FM

Los síntomas que caracterizan a la FM abarcan, básicamente, tres componentes: 1) Componente musculoesquelético, con dolor muscular de amplia distribución. 2) Componente neuroendocrino. 3) Componente psíquico.

1. Componente musculoesquelético

Desde esta perspectiva, el cuadro clínico se caracteriza por los siguientes síntomas: 1. Dolor generalizado. 2. Sensibilidad a la palpación en al menos 11 de 18 puntos corporales determinados y específicos (puntos gatillo). 3. Alodinia, es decir, respuesta dolorosa a un estímulo que normalmente no la origina. Se presenta en un alto porcentaje de pacientes con fibromialgia (alrededor del 95%); se observa especialmente en la zona alta del músculo trapecio. 4. Rigidez muscular sobre todo al comienzo de la mañana y al final del día. 5. Hiperemia reactiva cutánea (dermografismo). 6. Alteración del sueño (característico). 7. Fatiga achacada a la alteración del sueño. 8. Síntomas de otros sistemas: alteraciones urinarias, digestivas (colon irritable), síndrome premenstrual, cefaleas, piernas inquietas, sensibilidad al frío, depresión y/o ansiedad.

Una característica fundamental de esta enfermedad es la alteración de la modulación del dolor: la función de captación periférica del dolor que afecta a los receptores polimodales (que resultan activados por estímulos mecánicos, químicos o térmicos) y que conducen a través de fibras C no mielínicas, se encuentra perturbada aunque también están alterados los nociceptores polimodales de fibras A δ mielínicas. La actividad alterada de los nociceptores polimodales en la fibromialgia parece ser la responsable de algunos de los síntomas de la enfermedad como dolor localizado, alodinia, inflamación de tejidos blandos e hiperalgesia.

Otros estudios han sugerido también que en la FM existe una alteración generalizada de los umbrales de percepción sensorial. Así, en un grupo de pacientes sometidos a estrés de ruido se puso en evidencia que los pacientes mostraban reducidos umbrales de desagrado para todas las frecuencias y pérdida auditiva asintomática para frecuencias altas. El umbral auditivo elevado correlacionó significativamente con la exposición al ruido en el lugar del trabajo, que también era elevado en los pacientes con FM. El dolor generalizado tenía un elevado impacto en la interacción entre el umbral de desagrado y la experiencia de ruido diario (Dohrenbusch, R et al., 1997).

En un estudio con 12 pacientes afectados de FM se analizó la posible existencia en un músculo que no presentaba dolor espontáneo de hiperalgesia a tres estímulos diferentes: solución salina hipertónica, presión mecánica y estímulo eléctrico cutáneo. El umbral de dolor mecánico fue más bajo en los pacientes de FM que en los controles sanos; el dolor producido por estímulo eléctrico no difirió en los dos grupos; el umbral del dolor ante estímulos repetidos fue significativamente más bajo en los pacientes con FM que en el grupo control; la infusión de solución salina hipertónica en el músculo evocó dolor de mayor duración en pacientes con FM, informando los mismos de dolor en un área mayor que los sujetos normales (Sörensen, J et al., 1998). Estos datos ponen de manifiesto que en la FM existe una hiperexcitabilidad central en el sistema nociceptivo o, dicho en otras palabras, una anormalidad central de la modulación del dolor. A similares conclusiones han llegado otros investigadores, como Desmeules , JA et al. (2003) que, mediante la aplicación a un grupo de pacientes con FM de estímulos térmicos, mecánicos y eléctricos en zonas cutáneas sin dolor espontáneo, pusieron de manifiesto una significativa alteración del umbral al dolor del frío y del calor, con una marcada reducción de la tolerancia al dolor del frío, sugiriendo que los pacientes con FM presentan un estado de hiperexcitabilidad central del sistema nociceptivo.

Otras evidencias que sugieren que la experiencia de dolor de los pacientes con FM es el resultado, en parte, de un trastorno del procesamiento sensorial a nivel central son: 1. Existencia de diferencias cuantitativas en el dolor entre controles normales y

pacientes con FM, con diferente curva de respuesta a estímulos dolorosos (Kosek, A et al. 1996). 2. Modulación deficiente del dolor en respuesta a estímulos térmicos repetidos (se aplicaron estímulos tónicos térmicos a intensidades dolorosas y no dolorosas para inducir la inhibición del dolor; en sujetos sanos, la coexistencia de ambos estímulos aumentó significativamente el umbral de dolor eléctrico pero no así en los pacientes con FM). 3. Hipersensibilidad somatosensorial inducida por potenciales evocados. 4. Hiperalgesia secundaria a estímulos electrocutáneos. 5. Cambios funcionales en el SNC mediante técnicas de neuroimagen (SPECT). 6. Niveles elevados de SP en el L.C.R. (la SP disminuye el umbral de excitabilidad sináptica; modelos animales de hiperalgesia e hipoalgesia han implicado a la SP como un factor etiológico mayor en la sensibilización central). 7. Respuesta favorable con antagonistas del receptor NMDA (diversos estudios han mostrado que la administración de un antagonista del receptor NMDA atenúa el dolor y aumenta el umbral del dolor). 8. Hiperexcitabilidad central inducida experimentalmente.

En resumen, una teoría respecto a la patogenia de la FM se basa en la existencia de una alteración de la modulación central del dolor. Según este modelo, intervienen tres factores importantes: la amplificación central de la nocicepción, la alteración del umbral del dolor con incremento de la sensibilidad condicionada por factores psicológicos, alteraciones del sueño y estímulos nociceptivos crónicos y, finalmente, una respuesta amplificada frente a estímulos nociceptivos periféricos que no guarda proporción con el estímulo inicial.

2. Componente Neuroendocrino. Perturbaciones neurohormonales en la FM

Se ha dicho que la FM podría ser considerada como un "síndrome asociado al estrés" basándose en la frecuencia con que tanto el estrés agudo como el crónico inciden en el inicio de la misma o de la influencia del estrés psicosocial o físico en la exacerbación de los síntomas. De hecho se ha mostrado la FM como trastorno asociado con un funcionamiento alterado del sistema de respuesta de estrés. Los estudios que se han llevado a cabo en relación al sueño, al eje hipotálamo-hipofisario y de neurotransmisores ponen de manifiesto alteraciones achacables a la acción de agentes estresores.

A) Eje hipotálamo-hipofisario

Se han consignado, en pacientes con fibromialgia, las siguientes alteraciones en el eje HPA: 1) Aumento de la secreción basal de ACTH. 2) Aumento de la respuesta de ACTH al CRH endógeno o a los activadores endógenos de CRH como la hipoglucemia inducida por insulina. 3) Respuesta atenuada del cortisol al incremento de ACTH y al

ejercicio. No se han encontrado diferencias en el número de receptores de glucocorticoides (GR) de pacientes de FM comparado con sujetos normales y otros pacientes con dolor de espalda inferior. 4) En la tercera parte de los sujetos a los que se aplica el test de supresión con dexametasona no hay respuesta de supresión del cortisol.

Estos datos indican que la FM está relacionada con un desorden neuroendocrino que se caracteriza por hiperreactividad del eje HPA y, con ello, de la liberación de ACTH, con una relativa hiporresponsividad suprarrenal. (La depresión, que es otro trastorno, que a menudo es precipitada por estrés crónico, presenta, por el contrario, un patrón de hipercortisolemia). Esta insuficiencia suprarrenal relativa en la FM puede servir como una explicación clínica para la capacidad aeróbica reducida y el rendimiento muscular deteriorado que presentan estos pacientes, justificando la fatiga consignada en la enfermedad e incluso las alteraciones inmunológicas existentes en la misma.

Otro factor adicional serían los niveles disminuidos de somatomedina C [factor I de crecimiento análogo a la insulina (IGF-I)], causado por un déficit de liberación de GH dependiente de la fase 4 del sueño que podría impedir el adecuado desarrollo o reparación de estructuras músculo-esqueléticas (*los niveles de somatomedina C en la FM están bajos pero no en todos los pacientes, habiéndose sugerido que sería un fenómeno secundario debido a un trastorno del eje hipotálamo-hipófiso-GH. De hecho se han descrito niveles basales bajos de GH, si bien aumentan más de lo normal cuando se induce una hipoglucemia insulínica*).

Finalmente, también se ha sugerido que la malabsorción de aminoácidos, posiblemente en relación con un trastorno genético de los mecanismos de transporte intestinal, puede constituir un factor dañino adicional.

B) Neurotransmisores

B.1. Serotonina: Uno de los primeros en ser estudiados ha sido la serotonina que, como sabemos, interviene en la nocicepción y en el ciclo sueño-vigilia. Se ha constatado un nivel bajo de serotonina a nivel periférico y, posiblemente, también exista a nivel central. En diversos estudios se han podido constatar alteraciones de sus precursores y metabolitos tanto en plasma como en L.C.R. El mecanismo propuesto involucra una absorción defectuosa del triptófano. Esta alteración junto con el metabolismo defectuoso de la energía en los músculos puede inducir muchos síntomas de la FM y perpetuar la enfermedad.

B.2. Catecolaminas: En la FM se ha encontrado un aumento de NA y dopamina, con adrenalina normal o baja. También se han constatado alteraciones de la

actividad simpática (algunos de los síntomas de la fibromialgia son similares a los que se presentan en la distrofia simpaticorrefleja). De esta forma, pueden encontrar explicación que estímulos estresantes, a través de las alteraciones de las catecolaminas, puedan actuar sensibilizando a los nociceptores periféricos y operar sobre otras fibras involucradas en la percepción, transmisión o regulación del dolor.

B.3. Sustancia P: Este neurotransmisor ligado a la modulación del dolor a nivel central se encuentra elevado en los nociceptores periféricos y en L.C.R.

B.4. Opioides: No se han encontrado alteraciones en los niveles séricos y del L.C.R de β endorfina y de dinorfina A.

C) Sueño:

Sabemos que entre el 80 y el 100% de los pacientes con fibromialgia presentan alteraciones del sueño: sueño superficial, ensoñaciones frecuentes y sensación de no haber descansado adecuadamente. Por estudios electroencefalográficos se sabe que estos pacientes presentan ondas alfa durante más de la mitad de la duración del sueño no REM, que supera ampliamente la alteración similar que presentan personas con insomnio crónico o distimia. Esta alteración puede relacionarse con un estado de hipervigilancia, posiblemente vinculada a efectos de agentes estresantes del individuo. De cualquier forma esta alteración no es específica de la fibromialgia. Algunos estudios longitudinales han demostrado la naturaleza crónica de esta perturbación en los pacientes con FM y que existe una clara relación entre la calidad pobre del sueño y la intensidad del dolor.

Algunos estudios describen en mujeres con fibromialgia, diversas alteraciones del sueño, como aumento del sueño transicional a primeras horas de la noche, mayores cambios en las fases del sueño y mayor índice de fragmentación del mismo, pero no encuentran diferencias en la actividad alfa del sueño no REM con respecto a controles asintomáticos, cuestionando, de esta manera, que la actividad alfa del sueño REM constituya un marcador específico de la FM.

3. Componente psicológico

Diversos estudios han puesto de manifiesto que los pacientes de FM puntúan alto en las escalas de depresión y ansiedad, siendo superior a otras enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide, habiendo sido relacionadas con el dolor constante que tienen estos enfermos. Un estudio realizado con 103 pacientes de FM a los que se aplicó el inventario de personalidad MMPI, puso en evidencia que el

número de puntos dolorosos y sensibles, la fatiga y las alteraciones del sueño eran independientes del estado psicológico (Yunus, MB et al., 1991). Según esto, los rasgos sintomáticos centrales de la FM son independientes del estado psicológico, estando en relación, probablemente, con la propia enfermedad. No obstante, la severidad del dolor sí puede estar influenciada por factores psicológicos, concretamente con la ansiedad. Para Sayar, K et al. (2004) la expresión de una conducta de ira, junto a la ansiedad, pronostican la severidad del dolor. No obstante, se ha señalado que estos pacientes tienen un significativo índice neurótico, débil autoimagen y un alto índice de psicoticismo (Hernández M, 1997). Para Hasset, AL et al. (2000) los pacientes con fibromialgia tienen una personalidad que les hace más vulnerables psicológicamente (mayores sucesos traumáticos infantiles, pesimismo, desesperanza, dependencia y pasividad). En un estudio con un grupo de pacientes encontraron un elevado catastrofismo o creencias pesimistas que podrían jugar un papel importante en el dolor y la depresión. Para otros autores, los trastornos psiquiátricos pueden representar factores de vulnerabilidad y perpetuación más que la causa de la FM, constituyendo la mayoría de las manifestaciones psicológicas aspectos del dolor crónico.

En un estudio reciente con 126 pacientes, ochenta y siete con FM y treinta y nueve con osteoartritis (OA, otra afección causante de dolor crónico), Zautra, AJ et al. (2005) evaluaron, mediante un cuestionario de autoinforme, indicadores de afecto positivo y de afecto negativo, variables demográficas y de personalidad y, mediante entrevistas, el promedio de dolor experimentado, el afecto, la ansiedad y la depresión. Una vez por semana durante tres meses se obtuvieron datos relativos al dolor y fatiga experimentados, al afecto positivo o negativo, al estrés interpersonal percibido y a los sucesos interpersonales de carácter positivo. Los pacientes con FM informaron de niveles de afecto positivo y de extraversión inferiores a los que expresaron los pacientes con OA. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en afecto negativo, depresión, ansiedad o neuroticismo. En la evaluación semanal, los pacientes con FM informaron también de niveles inferiores de afecto positivo pero no de afecto negativo. Asimismo, los que experimentaron mayor estrés interpersonal evidenciaron una disminución más marcada del afecto positivo que los participantes afectados de OA. Es decir, la única característica puesta de manifiesto en la FM fue un nivel inferior de afecto positivo. Para los autores, estos resultados suponen un desafío para los conceptos mantenidos hasta ahora y sugieren nuevas formas de tratamiento para la enfermedad en que se contemplen intervenciones que potencien el afecto positivo sobre todo durante los períodos de estrés.

También se ha sugerido la existencia de un tipo de personalidad vulnerable a la fibromialgia que ha sido denominada *personalidad tipo F* que vendría marcada por rasgos de tipo obsesivo (perfeccionamiento, meticulosidad y afán de orden), de tipo fóbico (evitación de conflictos y de situaciones que le crean angustia) y de tipo

dependiente, con tendencia a la negación de los propios deseos y a la búsqueda de la propia estimación en el agradecimiento, dependencia y afecto de los otros. Estas características junto a una alta eficacia en las tareas asumidas con excesiva autoexigencia, un manejo inadecuado de la agresividad, con tendencia a volverse contra ellas mismas y los antecedentes de privación afectiva, malos tratos, abuso sexual en la infancia, con importantes carencias emocionales, vendrían a completar la personalidad del paciente con FM.

Las alteraciones psicológicas de los pacientes con FM han motivado la teoría psicogénica de la enfermedad según la cual la depresión y otras alteraciones psicológicas alterarían el patrón normal del sueño no REM. Como en esta fase se produce el mayor índice de síntesis de serotonina y a la vez tiene lugar un importante flujo sanguíneo a los músculos y tendones, al acortarse esta fase del sueño se produciría, por un lado, tensión muscular y mioclonias que generarían dolor musculoesquelético crónico, en especial en los puntos de inserción de ligamentos, tendones y músculos, que son los que soportan mayor tensión durante la contracción muscular; y, por otra, una disminución de serotonina, cuya concentración en el SNC es inversamente proporcional a la capacidad de percibir el dolor y a la vez potencia la acción analgésica de las endorfinas, incidiría en una mayor sensibilidad al dolor, en especial en los puntos de inserción de grupos musculares con tendones cortos. El dolor musculoesquelético crónico generaría a su vez mayor alteración psicológica con lo que se cerraría un círculo vicioso de forma que todos estos procesos interactuarían para perpetuar el proceso.

Estudios de neuroimagen funcional en la FM

A. Estudios con Resonancia Magnética Funcional (RMf)

Gracely, RH et al. (2002) estudiaron a 16 pacientes con FM y 16 controles sanos para determinar, mediante resonancia magnética funcional (RMf), el modelo de activación cerebral durante la aplicación de estímulos de presión y si este modelo aumentaba en los pacientes con FM. En todos ellos se realizó una RMf al tiempo que un dispositivo aplicaba pulsos calibrados de presión sobre el lecho ungueal del pulgar izquierdo. Las presiones iban incrementándose hasta alcanzar el umbral doloroso previamente determinado en cada sujeto. Se obtuvo de esta manera un mapa de las estructuras que se activan durante la experiencia dolorosa y los niveles de estímulo necesario para conseguirlo en cada uno de estos dos grupos. Los resultados mostraron que los pacientes con FM experimentaban dolor con un nivel de estímulos claramente inferior a los controles. Estos estímulos generaban la activación de territorios cerebrales relacionados con las vías de trasmisión dolorosa y eran necesarias presiones de doble intensidad para conseguir la activación de las

mismas vías en los sujetos control. Además, el número y el tipo de áreas cerebrales que se activaban diferían entre pacientes y controles. Es decir, en los sujetos con FM se activaban algunas áreas inactivas en los controles y al mismo tiempo aparecían áreas silentes que sí estaban activas en los controles para un mismo nivel de dolor. Para los autores estos resultados apoyan la hipótesis de que la FM se caracteriza por un incremento del procesamiento cortical o subcortical del dolor, pero no son consistentes con la hipótesis de que los pacientes establecerían unos umbrales dolorosos liberados mediante simples mecanismos psicológicos. En definitiva, este estudio aporta nuevos datos que apoyan la teoría de que en la FM existe realmente una alteración en la elaboración neuronal del estímulo somatosensorial.

Cook, DB et al. (2004) evaluaron la función del sistema nociceptivo en la FM mediante RMf. Dos grupos de mujeres, nueve pacientes con FM y nueve mujeres sin dolor, fueron sometidos a estímulos dolorosos y estímulos de calor, dolorosos y no dolorosos, registrando la actividad cerebral mediante RMf. En respuesta a los estímulos de calor no dolorosos, las pacientes con FM mostraron una actividad significativamente mayor que los controles en diversas regiones corticales: prefrontal, motora suplementaria, insular y cingular anterior. En respuesta a los estímulos dolorosos, los pacientes mostraron mayor actividad en la corteza insular contralateral. Los datos obtenidos sin la aplicación de estímulos mostraron actividad cerebral en áreas relacionadas con el dolor en el grupo de FM pero no en los controles. [*Recordemos que diferentes estructuras corticales y subcorticales están implicadas en los diferentes aspectos de la experiencia de dolor. Por ejemplo, la supresión de la corteza somatosensorial no suprime el dolor crónico, pero la supresión o las lesiones de la corteza cingular anterior reducen el carácter desagradable del dolor. La corteza cingular anterior está implicada en la integración de aspectos afectivos, cognitivos y motores de la respuesta de dolor y presenta un aumento de actividad en los pacientes con dolor estudiados con PET. Otras estructuras implicadas en el procesamiento del dolor cortical son la corteza prefrontal (papel en la activación de estrategias de evitación, de desviación de la atención y de inhibición motora), la amígdala (función en el significado emocional y activación de la hipervigilancia) y el locus cerúleus (que activa la respuesta de "lucha" o "huida"). Todas estas estructuras se relacionan con el tálamo intermedio, mientras que el tálamo lateral se relaciona con la corteza somatosensorial (localización de dolor). Un estudio de Rainville, P et al. (1997) ha mostrado de manera convincente cómo la actitud predominante mental de un individuo puede influir en el carácter desagradable de un estímulo de dolor estandartizado y cómo esto correlaciona con cambios en el flujo de sangre del giro cingulado anterior*].

Los pensamientos influyen en la percepción emocional del dolor influyendo en la actividad del sistema límbico. Así, la actividad cortical prefrontal (por ejemplo, pensamientos positivos o negativos) puede influir en la percepción de dolor.

B. Estudios con PET (tomografía por emisión de positrones) y SPECT (tomografía por emisión de fotón único)

Cambios funcionales en el SNC han sido demostrados por diferentes técnicas de imagen cerebral. Es interesante destacar que los estados de dolor crónico se han asociado con reducción del flujo sanguíneo en el tálamo y con un incremento en las situaciones que cursan con dolor agudo. La razón de esta diferencia se ha atribuido a la desinhibición del tálamo medial que resulta de la activación de la red límbica. Mountz, JM et al. (1995) informan de una reducción del flujo sanguíneo en el tálamo, núcleo caudado y corteza en pacientes con FM y respecto de controles sanos utilizando SPECT. Kwiatek, R et al. (2000), que estudiaron 16 mujeres con FM y 22 mujeres sanas, encontraron una significativa reducción del flujo sanguíneo en el tálamo derecho, pero no en el izquierdo ni en el caudado; asimismo, evidenciaron una reducción del flujo sanguíneo en el tegmento pontino. Gur, A et al. (2002) muestran un significativo incremento del flujo sanguíneo en el núcleo caudado mientras que en el puente está disminuido. Finalmente, Yunus, MB et al. (2004), utilizando PET, no encuentran cambios en el metabolismo de la glucosa cerebral en pacientes con FM respecto de controles normales. Los autores tratan de explicar estos resultados por la discordancia entre el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo regional cerebral de la glucosa. De cualquier forma, estos estudios sugieren que en los pacientes con FM existe una alteración del procesamiento de las entradas sensoriales.

En conclusión, las respuestas hemodinámicas al dolor reflejan simultáneamente las dimensiones sensorial, cognoscitiva y afectiva del dolor, y que las mismas estructuras pueden responder al dolor y participar en el control del dolor (Peyron R et al., 2000).

Algunos de estos estudios de imagen han tratado de relacionar las actividades neural e inmune en los pacientes con FM. Lekander, M et al. (2000) evaluaron dicha relación en cinco pacientes con FM mostrando una correlación negativa entre actividad de las células NK y actividad del hemisferio derecho en la corteza somatosensorial secundaria, corteza motora y tálamo, y con la actividad bilateral de la corteza cingulada posterior. Es decir, existe una relación entre parámetros inmunes y actividad de áreas cerebrales involucradas en la percepción del dolor, de la emoción y la atención. Este concepto encaja con la tendencia a considerar la fibromialgia como una respuesta neuroquímica e inmunológica a un sistema nervioso central perturbado. En el estudio de Gur, A et al. (2002) las alteraciones del flujo regional se asociaron con un incremento de los niveles de IL-2 e IL-8.

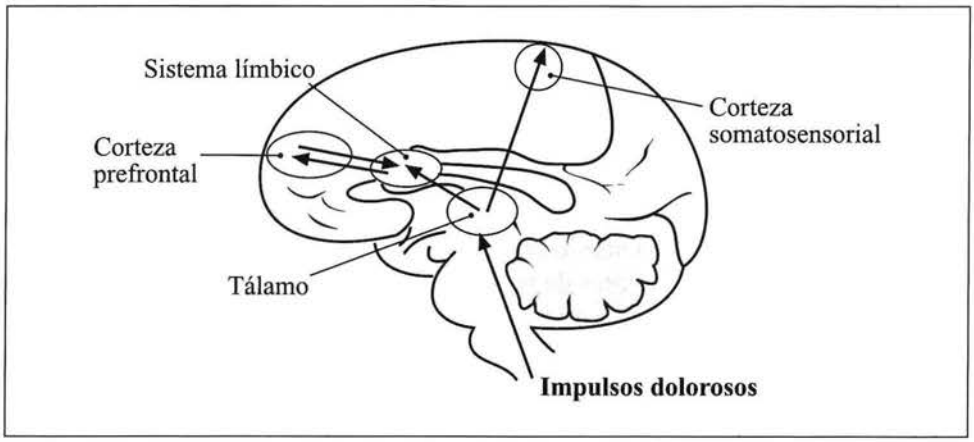


FIGURA 19.13. Los pensamientos intervienen en la percepción emocional de dolor a través de su influencia sobre el sistema límbico.

Posible papel del estrés en la etiología de la FM

Tres aspectos podemos considerar en relación con el posible papel del estrés como factor etiológico de la FM: como factor de predisposición, como factor precipitante y como factor de perpetuación.

A. El estrés como factor de predisposición

En primer lugar hay que tener en cuenta la interacción entre elementos genéticos y ambientales. Diversas observaciones clínicas sugieren que factores genéticos pueden estar involucrados en la FM, en particular en los parientes de primer grado del sexo femenino de pacientes afectados de FM. Más concretamente, alteraciones genéticas en el gen del transportador de serotonina podrían existir en algunos pacientes con FM, lo que podría impactar negativamente en la susceptibilidad al estrés y trastornos afectivos y originar menor eficacia de los mecanismos inhibidores del dolor. Factores ambientales, como el aprendizaje social, que pueden interaccionar con los factores genéticos y contribuir a la sensibilidad al estrés y al dolor. En segundo lugar, hay que valorar la existencia de sucesos adversos a edad temprana. Algunos pacientes de FM informan de historia de abandono afectivo o de abuso físico y/o sexual en la niñez así como de revictimización durante la etapa adulta con más frecuencia que los controles sanos (Van Houdenhove, B et al., 2001; Imbierowicz, K et al., 2003;). Sin embargo, el hecho de que no todos los pacientes presenten una historia traumática y que estos efectos pueden ser atenuados por factores de protección sugiere que este factor puede tener una influencia relativa en

la etiología; por otra parte, la relevancia etiológica de la victimización no ha sido confirmada por un estudio prospectivo (Paphael, KG et al., 2002).

Finalmente, un grupo sustancial de pacientes con FM parece caracterizarse por problemas de autoestima y mecanismos inmaduros de defensa con tendencia a la ansiedad y a la depresión, que pueden conducir a estilos de vida con excesiva actividad compensatoria, con un esfuerzo excesivo para conseguir logros importantes y un alto reconocimiento, así como a una inhibición de la agresión y evitación de daño. Tales factores de personalidad y estilos de conducta pueden ser una fuente importante de estrés crónico (físico y/o psicosocial).

B. El estrés como factor de precipitación

Desde el punto de vista clínico existen pocas dudas de que la FM comienza a menudo tras un estrés físico como una lesión dolorosa, una infección o un sobreesfuerzo físico. En otras muchas ocasiones, el estrés psicosocial junto a la ausencia de apoyo social parecen jugar también un papel en la etiología de la enfermedad (como sucesos críticos de la vida, experiencias psicotraumáticas, molestias diarias, en especial cuando tienen una alta relevancia personal). Estos factores etiológicos son claramente similares a los del síndrome de fatiga crónico (SFC). No obstante, no existen todavía pruebas conclusivas de que el estrés sea un factor de predicción del inicio o exacerbación de FM.

C. El estrés como factor de perpetuación

En este sentido hay que valorar el hecho de la comorbididad de la FM con la depresión y la ansiedad. Respecto a la depresión, aunque se ha supuesto que la FM, junto a otros síndromes somáticos funcionales, puede ser un trastorno incluido en el espectro de trastornos afectivos y que la depresión mantenida parece ser notablemente alta en estos pacientes, el dolor en la FM no debe ser considerado como una mera expresión de depresión. Por otro lado, el estrés de la enfermedad puede conducir a una comorbididad frecuente de tipo depresivo contribuyendo a la persistencia de los síntomas a través de los trastornos crónicos del sueño, de estrategias de *coping* menos adaptativas, de trastornos físicos y mentales y de la disminución de la calidad de la vida. En el 50-70% de los pacientes con FM se han encontrado antecedentes de depresión, si bien se ha cifrado la presencia de depresión actual entre un 18% y un 36%. Para explicar la asociación entre FM y depresión se han sugerido tres hipótesis: 1. La FM puede ser una simple manifestación de la enfermedad. 2. La depresión es causada por la enfermedad. 3. FM y depresión presentan una alteración fisiopatológica común.

Respecto a la ansiedad, la FM origina con frecuencia ansiedad y preocupación ante un pronóstico incierto. La ansiedad puede constituir un factor de autoperpetuación de la FM ya que produce un aumento del *arousal*, de la irritabilidad y de la tensión muscular, hiperventilación y, en el caso de miedo relacionado con el dolor, conductas de evitación. Todo ello daría como resultado mayor intensidad del dolor, puntos más sensibles, limitación funcional más severa y mayor fatiga y agotamiento. Por otro lado, los pacientes con FM y altos niveles de estrés y afecto negativo informan de más trastornos médicos y algunos pueden mostrar hipervigilancia relacionada con el dolor, en particular aquellos con pensamientos catastrofistas y con un dolor más intenso. Esto puede conducir a preocupaciones de tipo hipocondríaco y baja autoeficacia, promoviendo la cronicidad y utilización de los servicios de atención de la salud.

Posibles mecanismos fisiopatológicos

1. Eje locus cerúleus-noradrenérgico (LC-NE). En la FM es muy probable que exista una alteración de la actividad del SNS, como han puesto de manifiesto algunos investigadores (Vaeroy, H et al., 1989; Okifuji, A et al. 2002; Adler, GK et al., 2002, entre otros), si bien la naturaleza de esta alteración es incierta. Torpy, DJ et al. (2000) encuentran en pacientes una respuesta noradrenérgica exagerada con incremento de la frecuencia cardíaca tras la estimulación del eje HPA con IL-6, debido a una regulación anormal del SNS. Cohen, H et al. (2000) que estudiaron a 44 mujeres, veintidós con FM y veintidós sanas (grupo de control) y evaluaron la interacción entre los sistemas simpático y parasimpático en este síndrome mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), muestran que las mujeres con FM tenían una frecuencia cardíaca significativamente más alta que las del grupo control, con la HRV significativamente más baja que los controles y mayor LF (componente de baja frecuencia) y menor HF (componente de alta frecuencia) en el análisis del poder espectral. De acuerdo con estos datos los pacientes con FM tendrían un tono simpático basal incrementado. Friederich, HC et al. (2004) investigaron el SNA mediante la medida del poder espectral de la variabilidad del ritmo cardíaco y la valoración de la sensibilidad de los barorreceptores en 28 pacientes con FM, sometidos a estrés mental y ortostático, poniendo de manifiesto una disminución de la activación del SNS y de la presión arterial media, concluyendo que en la FM existe un sistema de estrés hiporreactivo para la estimulación del SNS mediada central y periféricamente.

2. Eje HPA. Se ha informado de una secreción basal de cortisol relativamente baja en la FM (Crofford, LJ et al., 1994; Demitrack, MA et al., 1998). Sin embargo, un estudio de Torpy, DJ et al. (2000) con un grupo de pacientes con FM, a las que administraron IL-6, citocina que estimula la liberación de CRH hipotalámica, pone

de manifiesto una liberación retardada de ACTH, pero con una respuesta del cortisol que no difirió de la de los controles normales. Los autores concluyen que la liberación retardada de ACTH tras la administración de IL-6 es consistente con un defecto hipotalámico de la función de las neuronas CRH. Estos hallazgos son similares a los descritos en pacientes con el síndrome de la fatiga crónica, en que se ha evidenciado una disminución de la producción de ACTH en respuesta a estresores farmacológicos, psicológicos y fisiológicos con una producción de cortisol dentro de la normalidad, lo que sugiere que ambos síndromes se caracterizan por una alteración de la capacidad de activación del eje HPA, en la hipófisis, que no se traduce por una alteración en los niveles basales del cortisol pero sí por una respuesta inadecuada del cortisol al estrés o a las actividades de la vida ordinaria. No obstante, en contraste con lo anteriormente expuesto, algunos autores han demostrado una hiperfunción basal del eje LC-NE y un incremento de la liberación central de CRH. Tales discrepancias pueden ser debidas a trastornos asociados como la ansiedad o la depresión, a las perturbaciones del sueño, a factores dietéticos (consumo de cafeína), a variaciones en el funcionamiento del eje LC-NE/HPA con el tiempo o a la heterogeneidad de los pacientes con FM. La hiperfunción simpática puede relacionarse con la observación clínica de un rango de síntomas neurovegetativos en la FM y a los hallazgos experimentales de dolor evocado por noradrenalina en estos pacientes (Martínez-Lavin, M, 2002). Por otro lado, si el deterioro del eje LC-NE/HPA, particularmente la hipofunción, es realmente un factor causal o debe ser considerado simplemente como un epifenómeno, y si esta perturbación se basa en una deficiencia central de CRH, regulación a la baja del receptor hipofisario o una desregulación del *feedback* glucocorticoide, sigue siendo materia de controversia. Finalmente, en los pacientes con FM se han demostrado alteraciones de los niveles de oxitocina inducidos por estrés y marcadas variaciones de los síntomas durante el ciclo menstrual.

3. Mecanismo neural. Investigaciones animales y en humanos sugieren que los sistemas antinociceptivos descendentes pueden ser deficientes en la FM, lo que implica una ausencia de inhibición de los impulsos nociceptivos periféricos (especialmente de los estructurales más profundos), lo que favorecería el dolor espontáneo, la alodinia mecánica y la hiperalgesia. Se conocen en la médula espinal vías descendentes que modulan la sensación de dolor inhibiendo o facilitando la descarga de neuronas nociceptivas espinales. En teoría dos tipos de alteraciones pueden llevar al dolor: a) disminución de la actividad del sistema inhibidor del dolor (antinociceptivo) o aumento de la actividad de la vía facilitadora del dolor (pronociceptiva). Datos procedentes de la experimentación animal ponen de manifiesto que la interrupción de los sistemas descendentes dorsales conduce a hiperactividad de las neuronas espinales nociceptoras con disminución del umbral de estimulación y aumento de la magnitud de la respuesta a los estímulos nocivos. La respuesta neuronal a las entradas nociceptoras procedentes de los tejidos profundos resulta inhibida con mayor intensidad que las entradas procedentes de los nociceptores cutáneos. Vistos en conjunto, estos datos

indican que el sistema dorsal descendente está activado tónicamente y que tiene una acción inhibidora particularmente fuerte en neuronas que median el dolor de los tejidos profundos. Si este sistema opera de manera similar en los pacientes, es probable que un deterioro de su función lleve a: primero, un dolor profundo espontáneo, debido al aumento de actividad de fondo de las neuronas nociceptoras correspondientes a los tejidos profundos; segundo, sensibilidad anormal de los tejidos profundos, debido a la disminución del umbral mecánico de las mismas neuronas; y tercero, hiperalgesia de los tejidos profundos, debido al aumento de la respuesta neural a los estímulos nocivos. Estos cambios pueden afectar a grandes áreas del organismo porque los sistemas inhibitorios descendentes tienen una amplia distribución en la médula espinal. Así, un trastorno de las vías inhibidoras descendentes puede reproducir un dolor de amplia extensión en la fibromialgia (Mense, S, 2000). El aumento de sensibilidad central para los estímulos periféricos puede ser mediado por: aminas, en especial por la serotonina; aminoácidos excitatorios, como el glutamato; y neuropéptidos, como la SP y el factor de crecimiento nervioso.

4. Mecanismo neuroinmunológico. Los hallazgos recientes de que la neuroglia está involucrada en el dolor crónico [la activación de la neuroglia juega un importante papel en la inducción y mantenimiento del dolor crónico (Staud, R, 2002)] hacen plausible la implicación de las citocinas proinflamatorias, prostaglandinas, leucotrieno y NO en la fisiopatología de la FM. De hecho, los síntomas típicos de la enfermedad como son el dolor generalizado, la letargia, los síntomas pseudogripales, las dificultades de concentración/memoria pueden ser relacionados con la activación inmune. Aunque una moderada activación inmune puede deberse a la incapacidad relativa de los pacientes con FM para expresar niveles adecuados de cortisol, la naturaleza exacta de las perturbaciones neuroinmunes en la FM y, en particular, las relaciones causa-efecto son todavía inciertas.

5. Sistema dopaminérgico. Diversas evidencias sugieren que la inhibición del dolor tónico es mediada por la activación de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico que proyectan al núcleo accumbens. Este sistema de supresión del dolor es activado por el estrés agudo a través de la liberación de opioides y de SP en el área tegmento-ventral. Sin embargo, una exposición prolongada al estrés produce inevitablemente una reducción de dopamina liberada en el núcleo accumbens y el desarrollo de una hiperalgesia persistente. De esta manera se ha propuesto que una reducción del tono dopaminérgico dentro del accumbens, inducido por estrés, contribuye al desarrollo de hiperalgesia en el contexto del estrés crónico, desempeñando así un papel en la patogenia de la fibromialgia e incluso puede servir de base para otros fenómenos asociados a la fibromialgia (Wood, PB, 2004).

6. Hipocampo. Recientemente se ha hipotetizado con la posibilidad de que el hipocampo pueda estar implicado en la etiopatogénesis de la fibromialgia (Wood, PB.

2004). Esta teoría se basa en las crecientes evidencias de la implicación del SNC en la fibromialgia que incluyen la hiperactividad de los sistemas de estrés y el refuerzo de la nocicepción. Sabemos que el estrés origina cambios deletéreos en el SNC, siendo el hipocampo una estructura particularmente vulnerable. También es conocida la participación del hipocampo en la memoria y la cognición, funciones que se ven afectadas por los niveles incrementados de GC, situación equiparable al estrés crónico. El hipocampo, además de su efecto inhibidor sobre centros asociados con la respuesta al estrés como el NPV, el núcleo central de la amígdala y el LC, participa en el procesamiento del dolor (Lathe, R, 2001), función que correlaciona con la actividad del subtipo de receptor NMDA del glutamato. *[Las neuronas piramidales del hipocampo contienen el receptor de la orfanina FQ (receptor ORL-1). El heptadecapéptido, orfanina FQ, también llamado "nociceptina", es el ligando endógeno del receptor opiáceo huérfano. Es expresado en las mismas áreas del cerebro que procesan el dolor y tiene mecanismo celulares similares a los de los opioides pero con efectos hiperalgésicos. La orfanina induce corrientes hiperpolarizantes vía canales rectificadores internos de K^+ en las células piramidales del hipocampo].* Diversas hormonas relacionadas con el estrés refuerzan la actividad de los receptores NMDA del hipocampo y, por ello, aumentan la neurotransmisión excitatoria dentro del hipocampo. En tanto que el impacto de las hormonas de estrés en la función del receptor NMDA es adaptativa en el contexto de un estrés agudo, la exposición a estrés crónico conduce con el tiempo a la atrofia y disfunción del hipocampo por la excesiva neurotransmisión excitatoria. En definitiva, la fibromialgia se caracteriza por alteraciones que parecen secundarias a la disfunción del hipocampo, que incluye la hiperactividad de las neuronas CRH y del SNS, alteración de la memoria declarativa y el refuerzo de la nocicepción mediada por receptores NMDA. Así pues, la disfunción del hipocampo mediada por el receptor NMDA, inducida por estrés, parece jugar un papel central en la etiopatogenia y la clínica de la fibromialgia.

*7. **Mecanismo inflamatorio.*** La α-1-antitripsina (AAT), una glicoproteína producida en el hígado, circula en altas concentraciones en el suero e impregna la mayoría de los tejidos del organismo. Tiene un amplio espectro antiinflamatorio y modula la mayoría de las reacciones inflamatorias que tienen lugar en el organismo humano. *[La AAT, un inhibidor de la proteasa sérica, tiene como principal substrato la elastasa de los neutrófilos. La elastasa es enzima proteolítica capaz de destruir las principales proteínas de la matriz del tejido conjuntivo. Interviene interfiriendo las defensas orgánicas, dada su capacidad para destruir las inmunoglobulinas y el complemento, así como los receptores del complemento de la superficie de los neutrófilos. La AAT desempeña un importante papel en la limitación del daño místico producido por las proteasas de los leucocitos durante los procesos inflamatorios].* Informes recientes apuntan la posibilidad de una relación entre la deficiencia de AAT y la fibromialgia ya que la infusión intravenosa de AAT humana resultó muy eficaz para controlar los síntomas de la FM en dos pacientes con deficiencia hereditaria de

AAT. Por otro lado, estudios recientes han encontrado perfiles anormales de marcadores inflamatorios en suero y biopsias de pacientes con FM. Si tenemos en cuenta que la mayoría de los mediadores inflamatorios pueden ser inhibidos por la AAT, se ha sugerido que al menos un subconjunto de pacientes con FM pueden estar relacionados con un proceso inflamatorio, posiblemente debido a un desequilibrio entre sustancias inflamatorias y antiinflamatorias (Blanco, LE et al., 2005).

Alteración de las hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos) en la fibromialgia

Dessein, PH et al. (1999) han consignado en mujeres pre- y postmenopáusicas con FM disminución de los niveles séricos de dehidroepiandrosterona (DHEA), y de testosterona en premenopáusicas. El nivel en sangre de DHEA constituye un buen marcador de la función adrenocortical y probablemente sea un indicador más sensible de hipofunción adrenocortical que la secreción de glucocorticoides. Existen evidencias indirectas de una implicación en la FM de bajos niveles de andrógenos ya que la FM tiene características similares a los estados de deficiencia androgénica como son el dolor muscular y la fatiga. Por otro lado, los niveles séricos de DHEA están inversamente relacionados con al estrés percibido.

Respecto a los estrógenos sabemos que el estrés altera la función ovárica con reducción de los niveles de estrógenos y diversas evidencias sugieren también que una deficiencia de estrógenos puede ser relevante en la FM. Las mujeres con FM informan de más dolor en la fase perimenstrual en comparación con la fase ovulatoria y además muestran niveles de estrógenos significativamente más bajos durante la fase folicular que controles sanos a pesar del aumento de FSH (Riedel, W et al., 1998). Y aunque un estudio de Waxman, J & Zatzkis, SM (1986) muestra que la menopausia precedió al inicio de la FM en un 65% de mujeres, otros autores no han encontrado una relación entre dolor crónico difuso y hormonas sexuales, incluyendo bajos niveles de estrógenos, en una amplia muestra de población no seleccionada (MacFarlane, TV et al., 2002). La posible vía involucrada en la predisposición al dolor como consecuencia de una disminución de los niveles de estrógenos, implica a la serotonina y a la SP (Akkus, S et al., 2000; Aloisi, AM, 2003). Se sabe que cambios en los niveles plasmáticos de estrógenos se acompañan de la alteración de diversos neurotransmisores, en particular de la serotonina y de la SP, estrechamente relacionado en la nocicepción. Los niveles aumentados de serotonina suprimen la producción de SP en el SNC (Russell, IJ, 1998) y, por otro lado, los estrógenos tienen un efecto neuromodulador sobre la serotonina (es conocida la mayor incidencia de depresión en la postmenopausia y los efectos beneficiosos de la administración de estrógenos al disminuir su aparición): aumentan la tasa de degradación de la monoaminooxidasa y desplazan el triptófano de sus sitios de unión con la albúmina plasmática, con lo que dejan más triptófano libre disponible para el cerebro, que será

metabolizado a serotonina. Por lo tanto, es posible que disminuya la producción de serotonina en el SNC en las situaciones con bajos niveles de estrógenos, lo que conduciría a un incremento de los niveles de SP y a mayor dolor.

Modelo biopsicosocial de la FM

Los datos expresados anteriormente indican que la susceptibilidad a la FM puede basarse, al menos en algunos pacientes, en una hipersensibilidad al estrés genéticamente determinada. Esta predisposición genética puede actuar recíprocamente con factores medioambientales y relacionados con el desarrollo de carácter desfavorable (como un vínculo inseguro resultado de experiencias adversas tempranas) que conduciría a una adicional sensibilidad del sistema de respuesta de estrés. El afecto negativo, la inquietud interna, una autoestima lábil, unos mecanismos de defensa inmaduros y unas estrategias inadecuadas de *coping* pueden tener como resultado un incremento de conductas de riesgo de enfermedad, un estilo de vida disfuncional y unas relaciones no satisfactorias. La acumulación de estrés psicosocial y/o físico (debido, por ejemplo, a una actividad física excesiva, una actividad agotadora de cuidadora, la persistencia de los trastornos del sueño, conflictos familiares o la insatisfacción laboral) pueden propiciar la enfermedad. De hecho, como pone de manifiesto la historia clínica de los pacientes, los síntomas de FM empiezan a menudo como consecuencia de un largo período de sobrecarga y son desencadenados por una lesión dolorosa, una infección o una experiencia traumática. Esto sugiere que el inicio de la enfermedad podría ser facilitado por un cambio del sistema de estrés, que pasaría de una hiperfunción crónica a una hipofunción, lo que implicaría una incapacidad para responder a nuevos estresores y que podría dar lugar a perturbaciones a largo plazo en los mecanismos de regulación del estrés, del procesamiento del dolor y de los mecanismos inmunes.

Varios factores relacionados con el estrés pueden contribuir a la perpetuación de los síntomas y a la incapacidad, como la carga que supone un dolor permanente, la ansiedad continuada, la depresión, la irritabilidad, la preocupación, los pensamientos de características catastróficas, una hipervigilancia somática, un sueño no reparador y una inadecuada conducta de atención a la propia salud. Además, como en todos los síndromes somáticos funcionales, la falta de condiciones físicas, la retirada social, la ganancia secundaria y las disputas médico-legales pueden favorecer el curso crónico de esta enfermedad.

El modelo biopsicosocial también puede ser útil para distinguir diferentes subgrupos de pacientes según el peso relativo de factores de predisposición, de precipitación y de perpetuación y de sutiles variaciones en los mecanismos fisiopatológicos. Sin embargo, queda por elucidar la naturaleza exacta de estos subgrupos.

La actividad laboral, especialmente la que conlleva el mantenimiento prolongado de determinadas posturas, tiene carácter repetitivo o supone alto grado de estrés, puede tener una influencia negativa sobre los síntomas de la enfermedad, al tratarse de una afección musculoesquelética. En una encuesta realizada con una muestra de 321 empleados (Waylonis, GW et al., 1994), los pacientes de FM informaron que no toleraban actividades repetitivas, posiciones mantenidas durante un largo período de tiempo y trabajar con mucho estrés [las ocupaciones que mostraron mayor porcentaje de respuesta fueron los empleados de oficinas generales (20%), personal de atención sanitaria (14%) y educadores (11%)].

Programas de reducción de estrés pueden suponer una mejoría de la sintomatología. Así, un programa basado en la meditación supuso una mejoría global para un grupo de 77 pacientes que completaron el programa, si bien sólo el 51% mostró mejoría entre moderada-marcada (Kaplan, KH et al., 1993).

En resumen, el estrés se considera un factor agravante de los síntomas de FM, habiéndose encontrado una mayor relación con los niveles de estrés menor (molestias diarias) que con los sucesos mayores de la vida. Y aunque algunos autores han cuestionado la asociación entre el estrés y los síntomas físicos, existen evidencias mayoritarias que lo avalan.

Vulnerabilidad al estrés de los pacientes con fibromialgia

Davis, MC et al. (2001) estudiaron en mujeres con dos tipos de afecciones musculoesqueléticas dolorosas, fibromialgia (FM) y osteoartritis (OA), la vulnerabilidad a los efectos negativos del estrés. En un primer estudio, se estudiaron 101 participantes de edades comprendidas entre los 50 y los 78 años, cincuenta de ellas con FM y el resto con OA de rodilla, veintinueve de las cuales se encontraban a la espera de intervención quirúrgica. Los tres grupos mostraron características similares respecto a las variables demográficas, atributos de personalidad, afecto negativo, estrategia de *coping* activo y percepción de apoyo social. Las mujeres con FM y con OA pendiente de cirugía informaron de mayores niveles de dolor y puntuaron más alto que las mujeres del grupo de OA no quirúrgica. Sin embargo, las mujeres con FM informaron de peor salud física y emocional, menor afecto positivo, peor calidad en el entorno social y un uso más frecuente de *coping* de evitación que los otros dos grupos de pacientes. En un segundo estudio, l20 mujeres con FM y veintiuna con OA fueron sometidas a una situación experimental con la aplicación de estímulos inductores de humor negativo o de humor neutro y una discusión de un evento interpersonal de carácter estresante durante 30 minutos. El aumento del dolor inducido por estrés fue exacerbado con la inducción del afecto negativo entre las mujeres con FM pero no

con OA y el dolor durante el estrés fue asociado con disminución del afecto positivo en las mujeres con FM pero no con OA.

Estos hallazgos sugieren que las mujeres con dolor crónico, como sucede en la FM, pueden ser particularmente vulnerables a los efectos negativos del estrés social, tienen menores recursos de afecto positivo, utilizan recursos de *coping* menos eficaces y poseen redes sociales más reducidas que las mujeres con otros cuadros dolorosos como la OA, en particular con las que muestran similares niveles de dolor. También parecen experimentar más dolor en relación con un estrés más prolongado bajo determinadas circunstancias, todo lo cual puede contribuir a una disminución del afecto positivo y aumento de reactividad al estrés con el tiempo.

FM y trastornos asociados

Se han descrito numerosos trastornos asociados a la FM, como migraña, dismenorrea, vejiga irritable, síndrome de intestino irritable y prolapso valvular mitral. En una evaluación con 554 pacientes de FM (Waylonis, GW et al., 1992), los pacientes informaron de mayor incidencia de bursitis, condromalacia, trastornos de la articulación temporomandibular, vértigo y problemas tiroideos, así como con síntomas de tos crónica, taquicardia, debilidad, dolor pelviano, problemas de concentración y *tinnitus*. Un alto porcentaje notaron que sus síntomas se agravaban por diversos factores como estrés y otros. De hecho, algunas de las afecciones relacionadas con la FM presentan también una relación clara con el estrés, como el síndrome de intestino irritable (SII): de un conjunto de 20 pacientes con FM, el 70% presentaban SII; y de otro grupo de pacientes con diagnóstico primario de SII, el 65% tenían FM. En los pacientes en que la FM se asociaba a SII, el dolor abdominal se relacionaba frecuentemente con el estrés (Veale, D et al., 1991). Se ha informado también de un empeoramiento de los síntomas intestinales con la exacerbación de los síntomas musculotendinosos. Otro estudio con 123 pacientes de FM (Triadafilopoulos, G et al., 1991) ha puesto de manifiesto alteraciones funcionales del intestino en más del 80% de los mismos (el 63% de estas alteraciones consisten en diarrea y estreñimiento alternante). A título comparativo, de 54 pacientes con enfermedad degenerativa articular y de 46 controles normales, mostraban alteraciones del ritmo intestinal el 44% y el 13%, respectivamente.

Pacientes de FM informan a menudo de síntomas sugerentes de síndrome de intolerancia ambiental idiopática (IAI). En un grupo de 60 pacientes de FM, treinta y tres presentaban criterios de IAI de los que once cumplían un criterio más restrictivo. Se ha sugerido que el IAI puede representar un síntoma adicional complejo dentro del espectro de la FM (Slotkoff, AT et al., 1997). (Ver resumen de

las características fundamentales del IAI en el capítulo 16). Finalmente otra entidad que comparte diversas características de la FM es el síndrome de fatiga crónica, como son la frecuencia de inicio después de estresores agudos o crónicos, una aparente exacerbación sintomática durante períodos de estrés emocional o físico, el comportamiento del eje HPA y la respuesta simpática al estrés, y la implicación de una neurotransmisión serotoninérgica alterada.

4. Síndrome de fatiga crónica (SFC)

Se trata de un cuadro clínico con una sintomatología que viene marcada por un síntoma fundamental presente, según algunos autores, en el 100% de los casos que es la fatiga debilitante que no se resuelve con el descanso, que origina una reducción de la actividad física diaria de los pacientes por debajo del 50% y que tiene una duración no inferior a seis meses. La fatiga aparece muchas veces a continuación de un cuadro "pseudogripal" y se deben excluir, entre otros procesos que cursan asimismo con fatiga, las neoplasias, enfermedades inflamatorias crónicas de génesis autoinmune, infecciones, enfermedades endocrinas y neuromusculares, trastornos psiquiátricos o drogadicción. Otros síntomas acompañantes son fiebre, cefalea, dolores musculares y articulares y trastornos del sueño, entre otros. El SFC presenta características clínicas muy similares a las de la fibromialgia (FM) y a la intolerancia ambiental idiopática (IAI). En un estudio comparativo entre estas tres entidades, D, Buchwald et al (1994) muestran que un 70% de los pacientes con FM y un 30% con IAI presentaban criterios diagnósticos de SFC *[Según un grupo de expertos internacionales reunidos en Canadá convocados en 2003 por el Departamento de Salud, los criterios de diagnóstico del SFC son: 1: Cansancio o agotamiento (físico y mental) extremo. 2. Malestar o cansancio postesfuerzo. 3. Trastornos del sueño (sueño poco reparador o alteración del ritmo y cantidad de sueño). 4. Mialgias (dolor en los músculos y/o articulaciones). 5. Dos o más de una serie de trastornos neurocognitivos (confusión, desorientación, falta de concentración y atención, alteraciones de la memoria de corto plazo, dificultades en el procesamiento de la información, trastornos sensoriales y perceptivos (inestabilidad, desorientación espacial), debilidad muscular, hipersensibilidad a ruidos, períodos de ansiedad o episodios de angustia en respuesta a situaciones de estrés emocional. 6. Por lo menos un síntoma de carácter: a) neurovegetativo (trastornos ortostáticos o funcionales intestinales, palpitaciones con o sin arritmias, trastornos respiratorios); b) inmunológico (aparición de nuevas alergias o cambios en las preexistentes, hipersensibilidad a medicamentos y/o a químicos, catarros recurrentes); y c) neuroendocrino (alteraciones del apetito, hipoglucemia, pérdida de adaptabilidad y de la tolerancia al estrés, empeoramiento de los síntomas con el estrés, labilidad emocional, intolerancia al frío y/o calor. 7. La enfermedad persiste por lo menos 6 meses].*

Su etiología permanece desconocida. La frecuente asociación entre infecciones víricas activas previas y manifestaciones sintomáticas de SFC ha llevado a sugerir que sería un síndrome inducido por virus, en concreto con el virus de Epstein Barr, que origina la mononucleosis infecciosa. H, Kuratsune et al. (1992) llevaron a cabo una evaluación clínica y biológica en un grupo de pacientes con SFC (61 con SFC –dos de origen postinfeccioso– y 26 con posible SFC). Los síntomas recogidos fueron: fatiga generalizada y prolongada a continuación del ejercicio, cefalea, síntomas neuropsicológicos, alteraciones del sueño y fiebre moderada; en los pacientes con posible SFC esta sintomatología estaba más atenuada. En el laboratorio se encontraron bajos niveles de 17-cetoesteroides/creatinina en la orina de la mañana y una deficiencia de acilcarnitina. Esta deficiencia parece que induce un déficit de energía en el músculo esquelético que conduce a fatiga, mialgia, debilidad muscular y malestar post-ejercicio en estos pacientes. En los estudios virológicos no se evidenciaron signos de infección por retrovirus como HTLV1, HTLV2 y HIV, pero sí de reactivación de la infección por Herpesvirus tipo 6 (HHV-6). Se ha apuntado la posibilidad de que el estrés y/o la reactivación/replicación de virus latente, como el de Epstein Barr, podría modular el sistema inmune para inducir SFC. Un estudio con veteranos de la Guerra del Golfo que desarrollaron SFC cuando regresaron a sus hogares puso en evidencia, en comparación con un grupo de control, diversas alteraciones inmunológicas como: mayor número total de células T y B y un porcentaje significativamente menor de células NK, así como niveles más elevados de IL-2, IL-10, IFNγ y TNFα. Es decir, el sistema inmune de los pacientes con SFC mostraba claras alteraciones (Zhang, Q et al., 1999). Otros hallazgos inmunológicos encontrados han sido disminución de la población de células supresoras CD8 y aumento de los marcadores de activación (CD38, HLA-DR) en las células CD8 (Landay, AL et al., 1991). En definitiva estos datos apuntan a una activación crónica del sistema inmune con producción de citocinas que se asocian con mialgia, fatiga, signos neurológicos y otros síntomas y signos, como se encuentran en las infecciones víricas agudas. La disminución del número y/o actividad de las células NK es uno de los hallazgos más comúnmente encontrados en los pacientes con SFC (Buchwald, D et al., 1991; Uchida, A, 1992; Barker, E et al., 1994; Whiteside, TL et al., 1998). Levine, PH et al (1998) describen una familia en la que cinco de seis hermanos y otros tres miembros más de la familia desarrollaron un SFC en la edad adulta; en seis de los ocho miembros y en cuatro de doce familiares no afectados se encontró una persistente disminución de actividad de las células NK. Otros autores muestran una correlación entre bajos niveles de actividad de las células NK y severidad clínica del SFC.

Se ha sugerido que la fatiga del SFC podría estar mediada por los efectos de las citocinas en el SNC, partiendo de ciertas pruebas: 1) la infusión de linfocinas a pacientes con deficiencias inmunológicas induce síntomas de tipo gripal que

incluyen fatiga y malestar; 2) la inyección periférica y central de citocinas a roedores induce conducta de enfermedad; 3) los síntomas de conducta de enfermedad que tienen lugar durante infecciones experimentales pueden ser abolidas por la administración de anticitocinas; 4) algunos estudios han encontrado en pacientes con SFC un incremento de citocinas (Zhang, Q et al., 1999). Para otros autores (Cannon, JG et al., 1999), la desregulación de las citocinas no constituye un factor singular o dominante en la patogénesis del SFC.

Algunos investigadores han encontrado que un rasgo neuroendocrino esencial del SFC está constituido por el deterioro de la activación del eje HPA posiblemente en relación con perturbaciones de la transmisión serotoninérgica y alteración en la actividad de la arginina-vasopresina (AVP) que, como sabemos, es un importante co-secretagogo y que junto con el CRH influye en la función HPA. Demitrak, MA et al. (1998) analizaron las características pulsátiles del eje HPA en un grupo de pacientes y encontraron una reducción de la actividad del sistema HPA debido, en parte, a un estímulo deteriorado del SNC. Otras alteraciones descritas en los pacientes con SFC son una sobreactividad simpática cuando son sometidos a estrés (De Becker, P et al., 1998), si bien este extremo no es compartido por otros investigadores (Soetekouw, PM et al., 1999).

Es reconocido el papel del estrés en el inicio y exacerbación del SFC. Un grupo de pacientes residentes en Florida fueron evaluados desde el punto de vista clínico, varios meses después de haber sufrido los efectos del huracán Andrew. Los pacientes que vivían en una zona de alto impacto del huracán mostraron, respecto de los que vivían en una zona de bajo impacto, un aumento significativo de las recaídas clínicas valoradas médicamente y una exacerbación de diversos síntomas físicos según la apreciación de los propios pacientes (Lutgendorf, SK et al., 1995). Lovell, DM (1999) informa del desarrollo de SFC en doce personas que desarrollaban una labor en el extranjero a través de organizaciones humanitarias implicadas en materia de desarrollo. La mayoría informaron presentar buena salud antes de desarrollar el SFC; no parecía deberse a depresión y lo achacaron a diversas causas como exceso de trabajo, estrés e infecciones. Todos mostraban altos niveles de estrés relacionado con la experiencia del trabajo desarrollado. Algunos autores que han analizado el papel de los acontecimientos de la vida en el SFC (restringido a los sucesos de carácter positivo y negativo que implican un cambio en la vida de carácter moderado o importante), mediante entrevistas efectuadas a 130 pacientes, encuentran que los sucesos negativos sólo se asociaron con mayor ansiedad, mientras que los positivos lo hicieron con bajas puntuaciones en fatiga, en síntomas de empeoramiento, en ansiedad y depresión, sugiriendo que las experiencias y sucesos de índole positivo pueden contribuir al proceso de recuperación del SFC (Ray, C et al., 1995).

5. Gota

Como es conocido, la gota es una enfermedad metabólica originada por el cúmulo de ácido úrico en el organismo. Las manifestaciones de la gota son, fundamentalmente tres: 1. Hiperuricemia y episodios de artritis aguda debida a la precipitación de cristales de urato monosódico en la sinovial de una articulación. Es la manifestación más frecuente. 2. Artropatía crónica con tofos que es una manifestación de gota crónica. 3. Manifestaciones renales como litiasis renal y nefropatía gotosa. Hablar, pues, de gota, es hablar de hiperuricemia, que constituye el elemento patogénico esencial de la gota, si bien hiperuricemia no es sinónimo de gota ya que esta depende del nivel de hiperuricemia y de su mantenimiento durante varios años. Así pues, la hiperuricemia es mucho más frecuente que la gota. Esta enfermedad muestra mayor incidencia en los hombres que en las mujeres, ya que la hiperuricemia es rara en el sexo femenino; en todo caso, es en la menopausia cuando la mujer puede padecer gota.

Experimentos con monos Cebus han mostrado que el ácido úrico presenta un ritmo circadiano según el cual los niveles inferiores corresponden a las primeras horas de la mañana y los superiores por la noche, antes de la hora de dormir. Cuando fueron sometidos a un estrés de manipulación los niveles en plasma se elevaron mucho más que el máximo nivel correspondiente al ritmo circadiano. Esta hiperuricemia inducida por estrés, sin aumento de la excreción urinaria de uratos, pudo ser inhibida mediante un tranquilizante menor como el diazepan a dosis superiores a 1mg/kg (Shinosaki, T et al., 1992).

Ono, K et al (1997), en un estudio caso-control con 113 sujetos con hiperuricemia (> 7.5 mg%) y 113 con uricemia inferior a 7.5 mg/dl, evaluaron la relación entre estrés en el trabajo e ingesta alimentaria con la uricemia poniendo en evidencia que dos factores laborales, actitud negativa hacia el trabajo y tendencia a la competitividad en el trabajo y otras áreas (conducta de tipo A) estaban significativamente relacionados con la hiperuricemia. Otro estudio llevado a cabo por Trevisan, M et al (1997) analizó la relación lineal entre niveles en suero del ácido úrico y los efectos psicológicos de un desastre natural. Quinientos ochenta y siete trabajadores de una factoría participaban en un estudio epidemiológico longitudinal sobre los factores de riesgo de cardiopatía coronaria, siguiendo tres controles (en 1975, 1980 y 1985). El control de 1980 fue interrumpido a consecuencia de un terremoto importante, reanudándose dos semanas después de ocurrido el mismo. Los participantes que se analizaron después del terremoto tenían, en promedio, un nivel de ácido úrico significativamente más bajo que los que habían sido examinados antes del seísmo. En el último control, en 1987, por tanto siete años después del suceso natural estresante, los participantes fueron preguntados si según su percepción seguían todavía padeciendo algún perjuicio o

daño como consecuencia del terremoto. Los que informaron haber padecido un daño por el temblor de tierra mostraron un promedio significativamente mayor de ácido úrico que los que informaron de no haber padecido daño alguno. Estos datos muestran una distinta relación entre los niveles de ácido úrico y la exposición aguda y a largo plazo de un suceso estresante mayor, que habla en favor de la existencia de diversos modelos de respuestas fisiológicas a diferentes tipos de estrés. Un estudio de Shirom, A et al. (2000) con trabajadores de la industria de ambos sexos muestra una relación positiva entre los niveles de estrés objetivo, expresado por el nivel de estrés ergonómico, y los niveles de ácido úrico, pero únicamente en los empleados del sexo masculino. Sin embargo, en el mismo estudio los niveles de estrés subjetivo, determinado por las molestias ambientales, mostraron una relación negativa con los niveles séricos de ácido úrico en los empleados del sexo masculino.

En definitiva, algunos informes sugieren una relación positiva entre estrés y niveles de ácido úrico, si bien otros estudios la cuestionan, lo que plantea la necesidad de nuevos estudios para aclarar esta posible asociación. Respecto a los ataques de gota es admitido por muchos que los sucesos de vida estresante, la tensión y la ansiedad pueden actuar como desencadenantes de los mismos.

6. Otras afecciones

Otras afecciones relacionadas con situaciones de estrés son:

6.1. Costocondralgia

Proceso doloroso referido a la cara anterior del tórax a la altura de las uniones costocondrales o condrocostales donde normalmente no existe dolor a la palpación. En otros casos sí se obtiene dolor a la presión en dichas localizaciones (en este caso hablamos de costocondritis sin tumefacción). La costocondralgia se asocia a ansiedad e hiperventilación, manifestaciones frecuentes de estrés.

6.2. Xifodinia

Molestia o dolor de localización en el apéndice xifoides, que lleva al paciente a sospechar la existencia de alguna patología digestiva (generalmente gástrica) y que se puede presentar en situaciones de tensión psíquica, aunque haya que descartar una xifodinia orgánica.

6.3. Artralgias

Es decir, dolor localizado en diversas articulaciones: rodillas, manos, muñecas que llevan al paciente a considerar la posibilidad de una afección reumática inflamatoria; cuando se habla detenidamente con el paciente no es difícil encontrar otros síntomas que apuntan a la somatización de un problema de índole laboral, familiar o de otro género, que le agobia y genera un estrés intenso.

Estrés, ansiedad y dolor

Una de las constantes de las enfermedades reumáticas la constituye el dolor. Y, como señalamos al principio del capítulo (Apartado I), en la experiencia del dolor se pueden distinguir tres aspectos: A) Aspecto sensorial-discriminativo, que hace referencia a los sistemas de recepción y transmisión del estímulo nocivo. Representa la dimensión periférica de la percepción del dolor. B) Aspecto motivacional-afectivo, que recoge los aspectos emocionales del dolor. El dolor va a ser catalogado, o no, como desagradable y aversivo y, como consecuencia, se pueden originar respuestas de tipo emocional como ansiedad, depresión y/o escape que, a su vez, puede motivar a las personas para llevar a cabo conductas de evitación del dolor. Esta dimensión está mediada por estructuras inmediatas como la formación reticular, el sistema límbico y el tálamo. C) Finalmente, aspecto cognitivo-evaluativo, en que la persona lleva a cabo un proceso de evaluación, haciendo intervenir otras variables como la atención, experiencias anteriores, creencias, valores culturales, etc. hacia el dolor. Esta dimensión se localiza a nivel cortical. De estos tres aspectos interesa destacar el segundo, en tanto en cuanto la ansiedad que genera el dolor potencia y facilita la percepción del dolor, de forma que disminuye la tolerancia al mismo: la ansiedad produce un doble efecto sobre el dolor, por un lado, hace que aumente la percepción de dolor ya que cuando la persona tiene ansiedad disminuye el umbral del dolor y por otro, influye sobre el grado de tensión muscular (el aumento de la tensión de los músculos esqueléticos puede a su vez excitar o sensibilizar los nociceptores de los tendones y músculos lo que a su vez generaría dolor). Determinadas características de personalidad, como el neuroticismo, parecen jugar un papel sustancial en todos los tipos de experiencias subjetivas. (Figura 19.14).

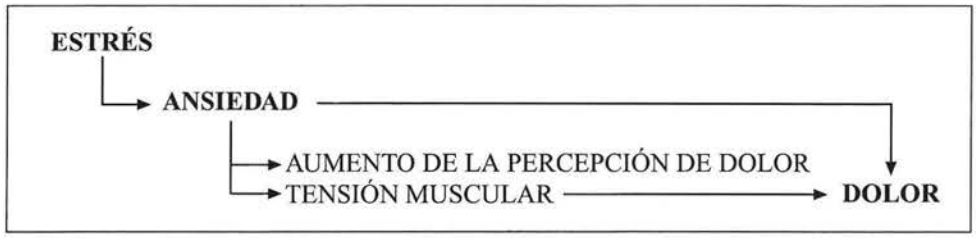


FIGURA 19.14.

Por regla general, el dolor agudo se asocia con ansiedad mientras que el dolor crónico se asocia en un principio con síntomas de ansiedad, si bien posteriormente lo hace con síntomas de carácter depresivo. Por otra parte, el dolor crónico se puede constituir en factor de estrés permanente que, a su vez, puede ser origen de contracciones musculares que exacerban el dolor según se ha observado en pacientes con lumbalgias, cefalea y dolor temporomandibular. En este sentido se considera que los pacientes con dolor crónico no presentan recursos fisiológicos y emocionales adecuados para aliviar el estrés siendo, por tanto, más vulnerables a mostrar reacciones musculares desadaptativas.

Sabemos que el estado emocional puede alterar la percepción del dolor. Diversos estudios clínicos muestran que los estados emocionales y las actitudes del paciente ejercen un efecto sobre el dolor asociado con enfermedades crónicas. Asimismo, cambios selectivos en el humor alteran de forma positiva o negativa la tolerancia al dolor; es decir, a mejor humor, mayor tolerancia al dolor y viceversa. Por otra parte, estudios experimentales ponen de manifiesto que, cuando mejora el estado emocional o el humor, disminuye la percepción de dolor; por el contrario, las intervenciones que tienen un efecto negativo sobre el estado emocional aumentan el dolor. Se ha sugerido que una alteración del proceso nociceptivo en las áreas corticales sensoriales y límbicas podría explicar la modulación del dolor por los factores emocionales. No obstante, hay que tener en cuenta: 1) Que las manipulaciones emocionales alteran el displacer al dolor más que la sensación de dolor, y que la atención altera tanto la sensación de dolor como el displacer ante el mismo. Esto sugiere la existencia de diferentes mecanismos moduladores. 2) Que la sensación de dolor contribuye de forma primaria a la sensación de displacer y no lo contrario y que otras modalidades sensoriales como el tacto y el gusto comparten las estructuras neurales que han sido involucradas en los aspectos emocionales y afectivos del dolor (Villemure, C y Bushnell, C. 2002).

En resumen, la atención y el dolor alteran la percepción del dolor, siendo, en parte, diferentes los mecanismos implicados ya que no afectan de la misma manera los aspectos sensoriales y afectivos del dolor.

Los niveles de ansiedad predicen la severidad y la conducta de dolor en pacientes con dolor agudo y crónico (Kain, ZN et al., 2000; van den Hout, JH et al., 2001), habiéndose informado del éxito de técnicas de reducción de ansiedad y de la administración de drogas ansiolíticas, mejorando el dolor asociado con procedimientos médicos (Dellemijn, PL; Fields, HL, 1994). *[Cuando el dolor se hace crónico puede quedar bajo el control de las condiciones ambientales a través de tres vías: A) Mediante un mecanismo de refuerzo positivo, provocado por mayor atención, mayor cuidado, bajas laborales, etc. Un estudio de Flor, H et al. (1995) pone de manifiesto que, cuanto mayor es la solicitud de un cónyuge con el otro que*

padece dolor crónico, más intensa es la percepción del dolor por parte del paciente. B) Por un mecanismo de refuerzo negativo, puesto que el dolor puede librar al paciente de situaciones desagradables ya sean de tipo personal o laboral; incluso puede ser utilizado para evitar situaciones difíciles de manejar (Groeman, N et al., 1990). C) Por extinción de patrones habituales de conducta ya que la conducta funcional del paciente deja de ser reforzada al impedírsele cualquier actividad o esfuerzo].

El mecanismo nervioso implicado en la hiperalgesia inducida por ansiedad ha sido analizado por Ploghaus, A et al. (2001). Partiendo de la experiencia clínica común de que la ansiedad sobre dolor puede exacerbar la sensación de dolor y de que la hiperalgesia inducida por ansiedad se asocia con la actividad de una serie de regiones cerebrales que responden a estímulos nociceptivos, dichos autores llevaron a cabo un estudio con RMf en que compararon las respuestas de activación ante un estímulo térmico, tras la manipulación de la intensidad del dolor mediante cambios en la intensidad física del estímulo o generando ansiedad. Los resultados mostraron que la hiperalgesia inducida por ansiedad está asociada con la activación de la corteza entorrinal de la formación del hipocampo que responde de forma diferenciada a idénticos estímulos nocivos dependiendo de si la intensidad del dolor percibido es reforzada por la ansiedad.

Factores psicológicos y dolor crónico

El dolor crónico puede ser entendido desde una perspectiva multicausal que acepte la potencial existencia de factores psicológicos y fisiológicos en su etiología. Los factores psicológicos raramente son factores primarios en el desarrollo del dolor, pero pueden ser importantes para valorar la intensidad y la incapacidad asociadas con el dolor crónico. Por otra parte, el dolor crónico puede tener repercusiones psicológicas derivadas de la alteración en el normal funcionamiento de la persona, de la incapacidad laboral que conlleva y su posible incidencia en la economía personal, de las alteraciones del sueño que conlleva, de la falta de soporte social adecuado y del excesivo uso de analgésicos y/o tranquilizantes. A su vez, el dolor crónico reduce la habilidad para enfrentarse de forma correcta al estrés, y el aumento de activación (*arousal*) asociado con el estrés puede aumentar el dolor, que afectaría todavía más a la capacidad adaptativa. De esta forma se constituiría el círculo vicioso del dolor crónico (Barkin, ML et al., 1996).

CAPÍTULO 20

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS Y ESTRÉS

En diversas afecciones neurológicas, como en muchas otras patologías, se puede considerar el estrés no sólo como factor de exacerbación de síntomas, sino que puede actuar como desencadenante de las mismas. Esto es válido especialmente para un grupo determinado de cefaleas. Por ello, vamos a considerar aquéllas con una relación más clara con el estrés emocional y otras enfermedades de génesis inmune en las que se ha aceptado alguna influencia del estrés sobre su exacerbación, como son la esclerosis en placas y la miastenia gravis. Epilepsia, enfermedad cerebrovascular, demencias, enfermedad de Parkinson, disquinesias y otras serán también objeto de algún comentario. Finalmente, se hará una breve referencia a diversos síntomas secundarios a tensión emocional y que pueden plantear, del mismo modo, problemas de diagnóstico diferencial, como son vértigos y/o sensación de mareo, temblores, alteración de la voz y parestesias.

Cefaleas

Las cefaleas objeto de nuestra atención van ser principalmente las siguientes:

1. Jaqueca (migraña)
2. Cefalea de tensión
3. Cefalea mixta o combinada
4. Algias faciales atípicas

1. Migraña

La migraña se presenta habitualmente como un ataque unilateral de dolor de cabeza cuya intensidad, frecuencia y duración suelen ser variables. Puede ir precedida o

asociada a otros trastornos neurológicos y del comportamiento. Suele ser de presentación familiar. La población adulta afectada oscila entre el 12% y el 15%. Aunque su evolución suele ser benigna, normalmente representa un importante factor de interferencia en la vida laboral y social de las personas, al ser causa de frecuente absentismo laboral, de corta duración, y origen de gran consumo de analgésicos; representa también un factor de riesgo de trombosis en el territorio vértebro-basilar (mujeres que fuman y toman anovulatorios y en pacientes con anoxia e hipoglucemia).

Formas clínicas

Son de sobra conocidas las dos formas clínicas de la migraña: la migraña común o "sin aura" y la migraña clásica o migraña "con aura".

1. Migraña común

Como sabemos, se caracteriza desde el punto de vista clínico por:

- ataques recurrentes de dolor de cabeza con una duración variable (de horas a días);
- presentación unilateral, carácter pulsátil e intensidad variable;
- náuseas y/o vómitos, fotofobia y fonofobia se pueden asociar al proceso doloroso o presentarse de forma aislada con el mismo;
- los ataques suelen presentarse, generalmente, con las mismas características en cada paciente.

2. Migraña clásica

La migraña clásica viene definida por:

A. Existencia de auras que preceden, acompañan o siguen al dolor y que suelen expresarse del siguiente modo:

- escotoma brillante de desarrollo gradual
- parestesias y disestesias en un hemicuerpo
- dificultad para hablar
- hemiparesia
- ataxia, incoordinación
- diplopía
- menor nivel de conciencia

Todos estos síntomas suelen durar entre 5-60 minutos y remiten completamente.

B. Cefalea que afecta a un lado del cráneo.

Las migrañas pueden ir precedidas de otros síntomas de tipo psíquico como depresión, ansiedad, apatía, somnolencia, activación mental e incluso síntomas digestivos de tipo dispéptico.

El paciente migrañoso tiene una predisposición de tipo constitucional a padecer esta patología, consistente en cierta inestabilidad en el sistema nervioso autónomo central, o hiperexcitabilidad neuronal central, siendo numerosos los factores que pueden contribuir a provocar una crisis migrañosa y que, generalmente, son conocidos por el sujeto que la padece: hambre, alcohol, dormir más o dormir menos de lo habitual, cambios meteorológicos, ruidos, luces, olores, contraceptivos orales y muy especialmente el estrés.

Estructuras del SNC involucradas en el proceso migrañoso

Las estructuras neurológicas implicadas en la migraña son:

1. Corteza cerebral, hipotálamo y tálamo.

2. Estructuras del tronco cerebral:

- núcleos del rafe (núcleos de origen de la proyección serotoninérgica al sistema nervioso),
- *locus cerúleus* (que como sabemos es uno de los principales núcleos de origen de la proyección catecolaminérgica al sistema nervioso),
- núcleos sensitivos del V par.

3. Sistema trigémino-vascular: constituido por fibras procedentes del trigémino, que inerva los pequeños vasos de la meninges pial.

Neurotransmisores, receptores y otras sustancias implicadas en la migraña

A. Neurotransmisores

Serotonina, noradrenalina, neurocinina A, sustancia P, CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), prostaglandinas (procedentes de la pared vascular), histamina (procedente de los mastocitos) han sido implicados en la migraña. La sustancia P, el CGRP y la neurocinina A son neurotransmisores del sistema trigémino-vascular.

Recientemente han sido implicados en la patología de la migraña el óxido nítrico y el sistema dopaminérgico.

B. Receptores

Sólo citaremos los receptores de la serotonina y, entre éstos, a los $5HT_{1D\alpha}$ y $5HT_{1D\beta}$, farmacológicamente similares, pero distintos desde el punto de vista molecular; el primero se encuentra en el ganglio trigeminal; el segundo, se encuentra en el músculo liso de los vasos de la pía y el endotelio de arterias cerebrales y coronarias. Recientemente han sido involucrados también los receptores $5\text{-}HT_{1F}$ y $5\text{-}HT_{2B}$.

C. Aminoácidos (aa)

El análisis de diversos aminoácidos plasmáticos en pacientes con cefalea ha puesto de manifiesto que el ácido glutámico (*aa* excitatorio), la glutamina, los ácidos cisteico y homocisteico están elevados únicamente en pacientes con migraña (en algunos pacientes los niveles de *aa* excitatorios se incrementaron más durante un ataque de migraña), y el triptófano sólo está elevado en los pacientes con migraña sin aura.

La migraña sin aura viene a representar hasta un 90% de todas las migrañas. Las manifestaciones del aura son casi siempre de tipo visual o somatosensitiva. El aura sería debida a un déficit cortical cerebral. Suele ser más frecuente en el lóbulo occipital, donde tendría lugar primero una depresión de los potenciales cerebrales seguida de una hipoperfusión sanguínea, lo que se traduce, desde el punto de vista clínico, en un aura visual (siendo la expresión sintomática más frecuente los escotomas centelleantes). El aura somatosensitivo más característico lo constituyen las parestesias digitolinguales (hormigueos o pinchazos que se inician en los dedos de una mano y que se extienden en sentido proximal por el miembro superior hasta alcanzar la cara, sobre todo la nariz y zona bucal del mismo lado).

Papel de las células cebadas en la fisiopatología de la migraña

Sabemos que las células cebadas son un componente central de las reacciones alérgicas, pero también son importantes en la inmunidad y en las enfermedades inflamatorias, sobre todo en el asma. En la migraña también han sido implicadas las células cebadas del cerebro y/o de la meninges. Estas células están localizadas perivascularmente, en íntima asociación con las neuronas sobre todo en la dura,

donde pueden ser activadas por estimulación del trigémino así como del ganglio cervical o esfenopalatino. Un estudio de Kandere-Grzybowska, K et al. (2003) con ratones C57BL muestra que al ser sometidos a un estrés de refrenamiento de 30 minutos se producía: a) un aumento significativo de la extravasación de Tc-99 en la duramadre, efecto que no tenía lugar en cepas de ratones deficientes en células cebadas y en ratones *knockout* para el receptor NK-1, no resultando alterada en ratones *knockout* para la SP; b) un aumento de la activación de las células cebadas en ratones C57BL pero no en ratones *knockout* para NK-1. Estos datos demuestran que el estrés agudo desencadena una inflamación neurogénica y activación de las células cebadas en la duramadre de ratones a través de la activación de receptores NK-1 y que otros agonistas del receptor NK-1 pueden actuar en estas circunstancias sustituyendo a la SP.

Diversos neuropéptidos como el CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), hemocinina A, NT (neurotensina), PACAP (péptido que activa la adenilatociclasa hipofisaria) y la SP (sustancia P) activan las células cebadas con la consiguiente secreción de mediadores vasoactivos, proinflamatorios y neurosensibilizantes que contribuyen a la patogénesis de la migraña. Las células cebadas del cerebro también pueden secretar moléculas proinflamatorias y vasodilatadores, como la IL-6 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en respuesta al CRH, conocido mediador de la respuesta de estrés que como es sabido puede precipitar o exacerbar migrañas (Theoharides, TC et al., 2005).

2. Cefalea de tensión

Entendemos como cefalea de tensión (CT) un dolor o sensación de tirantez, presión o constricción, muy variable en cuanto a intensidad, frecuencia y duración. Suele tener un carácter prolongado y una localización habitualmente suboccipital, asociado a contractura sostenida de los músculos de la frente y parte superior de la cabeza así como de la región cervical y que habitualmente forma parte de la reacción del individuo al estrés de la vida. Cuando la contractura muscular es causada por motivos orgánicos hablamos de cefalea miógena; ambos tipos pueden coexistir.

La cefalea de tensión es muy frecuente. Aparece en personas sometidas, como hemos indicado, a tensión psíquica prolongada por estrés. De hecho, la mayoría de los pacientes encuentran una relación entre su cefalea tensional y el estrés.

Se caracteriza por una contractura de la musculatura cervicofacial, con participación de los músculos de la nuca que mantienen la cabeza, así como de las láminas musculares planas que mueven la aponeurosis epicraneal. Clínicamente se manifiesta por dolor continuo a nivel occipitonucal, que se irradia alrededor de la

cabeza, siendo de carácter opresivo y punzante. La sensación que muchos enfermos tienen es la de un dolor en casco.

Es de instalación lenta y paulatina y de duración variable: desde días hasta meses, incluso años. Suele ser bilateral, no pulsátil. Existe hipersensibilidad del cuero cabelludo. A la palpación, el músculo resulta menos doloroso que su inserción en el cráneo donde existen más nervios y receptores terminales de dolor que en el músculo. Esta sobretensión muscular sólo cede durante la noche, reanudándose de día.

La cefalea tensional comienza generalmente cuando el paciente se encuentra mirando hacia abajo o tiene el cuello doblado. Cuando los afectados están sentados y la línea orbitomeatal está horizontalizada o inclinada hacia abajo presentan una actividad electromiográfica de los músculos posteriores del cuello significativamente más alta que los sujetos normales de control. También, y en comparación con los controles, el flujo sanguíneo de los músculos posteriores del cuello disminuye mucho cuando la cabeza está inclinada hacia abajo. Esta disminución del flujo continúa si el músculo muestra una contracción pasiva, pero si se contrae activamente el flujo se recupera de forma refleja en 30 segundos. Esto explica que la contracción postural del músculo sea un factor importante, ya que cuando el paciente dobla el cuello por debajo de la horizontal de la línea orbitomeatal, alrededor de 30º, en pocos segundos se produce una sensación de embotamiento en el área occipital, que pronto se incrementa y se extiende a otras zonas de la cabeza como la frente y el área temporal. En este momento, aunque desaparezca la contractura muscular, el dolor persistirá.

La aplicación de anestesia local en el punto sensible occipital hace que la cefalea desaparezca completamente. Esto sugiere que la cefalea de tensión es un dolor referido del punto sensible occipital donde se insertan los músculos occipitales del cuello. Las personas con inestabilidad cervical o cabeza con un peso relativamente alto respecto al cuello son susceptibles de padecer cefalea tensional.

El estrés psicológico, al producir disminución del flujo sanguíneo en los músculos, agrava la isquemia de la contracción muscular. Otros factores de riesgo que se incluyen son: la anemia, la hipotensión y una potencia muscular débil.

Epidemiología

La prevalencia global de la CT episódica en un año, según datos de una encuesta realizada en EE.UU. con 13.345 sujetos, fue de 38,3%, siendo más frecuente en las mujeres en todos los grupos de edad, raza y nivel de duración. La prevalencia pico, en ambos sexos, se situó entre los 30-39 años de edad. Tanto hombres como mujeres de raza blanca tuvieron una prevalencia, a un año, superior a las personas

de color. El nivel de educación también fue un factor de aumento de la prevalencia en ambos sexos, alcanzando una cresta en graduados escolares de 48,5% para hombres y 48,9% para mujeres. Para la CT crónica, la prevalencia consignada fue del 22%. Un 8,3% de los sujetos de CT episódica manifestó haber perdido días laborales a consecuencia de la misma, mientras que el 43,9% informó de una disminución de la eficacia o rendimiento en el trabajo, en casa o en la escuela. Los pacientes de CT crónica informaron haber perdido más días laborales (27,4 días vs 8,9) y más días de reducción de la eficacia (20,4 vs 5).

El estudio de 258 pacientes con cefalea crónica diaria mostró que en un 79% de los casos los dolores estaban presentes al despertar por la mañana o se presentaban en el curso de la misma; en el 53%, los dolores eran peores por la tarde. En el 36%, despertaron al paciente por lo menos una vez por semana. A veces se asociaban a vómitos o náuseas. El 94% de los casos presentó también fuertes dolores de cabeza (Spierings, EL et al., 1998).

Otro análisis de prevalencia de cefaleas en un grupo de 4.000 personas puso de manifiesto que, en el período de un año, la prevalencia de la CT no era significativamente diferente en personas con migraña (83%), migrañas sin aura (75%) y personas no migrañosas (76%). La CT tuvo una duración mayor en migrañosos que en aquellos que nunca habían padecido migraña. Los factores precipitantes para la CT fueron especialmente el estrés mental y el cansancio. Únicamente en pacientes con migraña fueron consignados episodios de CT precipitados por la ingesta de alcohol, de queso, de chocolate y la actividad física. La migraña, pues, parece agravar y precipitar CT debido, posiblemente, a la convergencia de diversos aferencias periféricas nocivas al nervio trigémino (Ulrich, V et al., 1996).

En resumen, la mayor prevalencia de la CT episódica hace que su impacto social sea mayor que la CT crónica, si bien esta última tiene mayor impacto a nivel individual.

Cefalea tensional y sensibilidad anormal miofascial pericraneal

En la cefalea tensional está aumentada la sensibilidad anormal miofascial pericraneal, lo que es de gran importancia para el desarrollo del aumento de la sensibilidad al dolor de los pacientes con este tipo de cefalea crónica, como han puesto de manifiesto diversos estudios. Estímulos nociceptivos prolongados del tejido miofascial pericraneal sensibilizan al SNC, con lo que se incrementa la sensibilidad general al dolor. Se ha sugerido que esta sensibilidad anormal está presente de forma temprana en el desarrollo de dolor de cabeza tensional y en la migraña sin aura.

También se ha encontrado que fuera de los períodos de cefalea también está presente esta sensibilidad anormal. Así, en un estudio con 28 pacientes de CT, en el que se analizaron los niveles de sensibilidad anormal de los músculos pericraneales, EMG y umbrales de dolor a la temperatura y mecánicos, tanto en períodos libres de cefalea como durante los mismos, se encontró que, en los períodos libres de cefalea, tanto la sensibilidad anormal de los músculos, como los niveles EMG, estaban significativamente incrementados respecto a los sujetos de control. Por contra, los niveles de umbral térmico y mecánico fueron normales. Durante el dolor de cabeza aumentó significativamente la sensibilidad anormal de músculos y, mientras el dolor a la presión permanecía normal, disminuía la tolerancia al dolor mecánico. Los autores de este trabajo sugieren que una de las fuentes primarias del dolor en la cefalea de tipo tensional puede ser una sensibilización local y reversible de nociceptores en los músculos pericraneales. Una sensibilización segmental central podría contribuir al dolor en los sujetos con cefaleas frecuentes de este tipo (Jensen, R et al., 1996).

Cefalea de tensión y contractura muscular sostenida

Otro de los mecanismos sugeridos para explicar el dolor de cabeza tensional es la contracción muscular sostenida. Así, 58 pacientes de CT fueron sometidos a un experimento de cierre sostenido de los dientes durante 30 minutos, registrándose la sensibilidad anormal pericraneal, EMG, umbral de tolerancia y detección de dolor mecánico y térmico antes y después del procedimiento de fijación. En las siguientes 24 horas, el 69% de los pacientes y el 17% de los controles desarrollaron dolor de cabeza de tipo tensional. Después de la fijación, la sensibilidad anormal pericraneal aumentó en el grupo que posteriormente desarrolló cefalea, siendo estable en el grupo que seguía libre de dolor. Los umbrales de dolor mecánico (evaluado por algometría de presión) permanecieron inalterados en el grupo que desarrolló dolor, pero aumentaron en el que no desarrolló dolor. El umbral de tolerancia al dolor térmico no experimentó alteración alguna en los dos grupos (Jensen, R et al., 1996).

Cefalea de tensión, umbral de dolor a la presión y neurotransmisores

El umbral de dolor a la presión ha sido estudiado y evaluado en relación con la concentración, en determinadas células periféricas de la sangre, de algunos neurotransmisores involucrados en la génesis y modulación del dolor [niveles de endorfina β en células mononucleares periféricas (CMP), sustancia P (SP) y serotonina (5-HT) en plaquetas]. Así, en un estudio realizado con un grupo de 30 pacientes afectados de cefalea tensional y similar número de controles sanos (Mazzota, G et al., 1997), los hallazgos encontrados, respecto a los controles sanos, fueron los siguientes:

- umbral de dolor a la presión significativamente más bajo en los pacientes con cefalea tensional,
- niveles significativamente más bajos de endorfina β en CMP y de SP en las plaquetas,
- aumento significativo de la serotonina plaquetaria en los pacientes.

En los dos grupos los niveles del umbral de dolor a la presión y los niveles de endorfina β correlacionaron positivamente; en cambio, la correlación fue estadísticamente negativa entre los valores del umbral de dolor a la presión y los niveles de SP en las plaquetas de ambos grupos. Los niveles alterados de endorfina b en CMP y los niveles de SP podrían constituir el reflejo bioquímico de la disminución del umbral a la presión en los pacientes y apoya la hipótesis de un deterioro del sistema antinociceptivo en la cefalea de tensión.

Otro estudio basado en la evaluación del "segundo dolor" puso de manifiesto que se encontraba significativamente aumentado en un grupo de pacientes con cefalea de tensión crónica comparado con pacientes de cefalea tensional episódica y un grupo sano de control, lo que sugiere que los circuitos excitatorios centrales podrían estar involucrados en el mecanismo que lleva al desarrollo del dolor de cabeza diario (Fusco, BM et al., 1997). (*El segundo dolor es la sensación que sigue al dolor inicial después de un estímulo nociceptivo adecuado; aumenta cuando se repite el estímulo a intervalos breves y se correlaciona con los circuitos excitatorios del dolor*).

Cefaleas y estrés

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la relación entre el estrés y la cefalea.

El estrés se ha mostrado como un factor precipitante frecuente en todos los tipos de cefalea idiopática, habiéndose señalado que los pacientes con cefalea tensional recurrente experimentan mayor número de sucesos estresantes y que valoran estos sucesos como causantes de gran estrés.

De un total de 116 pacientes con cefalea (70 migrañosos, 30 con cefalea de tensión y 16 con cefalea en racimos), se recogieron datos acerca de los factores desencadenantes del dolor en 60 pacientes con migraña, 24 con CT y 15 con cefalea en racimos. El primer factor precipitante constatado fue el estrés, en el 58% de las migrañas, 53% de las CT y 50% de las cefaleas en racimos; en segundo lugar se consignó el cambio de tiempo y en tercer lugar, otros como dormir demasiado, determinadas comidas y factores medioambientales (Niczyporuk Turek, A et al., 1997). Otros autores encuentran como primer factor desencadenante de migraña y

de cefalea de tensión las condiciones meteorológicas y como segundo, el estrés (Wober, C et al., 2006), significando, además, que en el grupo estudiado por ellos (66 pacientes con migraña y 22 con cefalea de tensión) casi todos los factores desencadenantes no eran experimentados de manera consistente por la mayoría de los pacientes. En otro estudio efectuado con la participación de 239 enfermeras y 283 funcionarios de nivel medio, de los que el 40,6% y el 19,2% presentaban cefaleas recurrentes (el número de funcionarias que presentaban cefaleas era mayor que el de varones), el estrés, particularmente el estrés laboral, se correlacionó con el predominio de dolor de cabeza en ambos grupos (Nadaoka, T et al., 1997).

En un grupo de 114 personas con cefalea se constató que los sucesos estresantes fueron el factor que con mayor frecuencia precedió el ataque de dolor de cabeza, y que los que sucedían durante la cefalea produjeron un aumento en la intensidad de la misma. También se puso de manifiesto en este estudio que la forma de responder a estos sucesos podía estar implicada en el inicio o la intensidad de los ataques. Un incremento súbito en la frecuencia y magnitud de los sucesos estresantes asociado con una apreciación cognitivo-emocional de su impacto negativo en los modelos o estilos de vida parece anunciar el comienzo de una cefalea, independientemente del síndrome de dolor desarrollado (Marlowe, N et al., 1998).

Datos procedentes de un estudio realizado en Suecia sobre cefaleas en la población general (análisis de las Condiciones de Vida en el período comprendido entre 1988-1989) muestran que una mayor proporción de mujeres que de hombres informó de dolor de cabeza y, en ambos sexos, el estrés en el trabajo, tanto físico como mental, estaba asociado con una mayor incidencia de cefaleas entre los 25-44 años; el estrés mental se asoció a mayor frecuencia de dolor en hombres, mientras que la carga física se asoció con dolor más frecuente entre las mujeres (Antonov, K et al., 1997).

Tanto los sucesos estresantes mayores como los menores (más conocidos como molestias diarias) han sido investigados como desencadenantes de cefaleas. Pacientes con dolor crónico de cabeza informan que las molestias diarias son significativamente más frecuentes que los sucesos mayores. La mayor incidencia y densidad de molestias diarias se encontró en el subgrupo constituido por cefalea de tensión y cefalea mixta. En un estudio con 261 voluntarios que comunicaron padecer dolor de cabeza (Fernández, E et al., 1996), se encontró que las molestias diarias predecían significativamente la frecuencia e intensidad de las cefaleas, si bien era la percepción de la intensidad de las molestias lo que mejor pronosticaba la frecuencia e intensidad de las mismas. Parece que sucesos que ejercen un efecto directo pequeño sobre el dolor de cabeza pueden desencadenar sucesiones de molestias que culminan en dolores de cabeza.

Otros estudios de pacientes con cefalea de tensión y migraña en los que se han analizado, además de los sucesos estresantes de la vida, el *coping* y el apoyo social, han puesto de manifiesto la influencia de este último factor, lo que sugiere su papel destacado en el tratamiento de este tipo de afección.

I. Migraña

A. Estrés y migraña

En una publicación que recoge los resultados de diversos estudios sobre la relación entre migrañas, por un lado, y sucesos de la vida y estrés psicológico, por otro, se informa de una manifiesta disparidad de resultados, de tal forma que mientras unos encuentran una relación positiva, para otros no existe evidencia de la misma (de los trabajos citados la relación positiva/negativa es del 50%). De tres estudios consignados de cefalea tensional, en dos se encuentra una asociación entre estrés y sucesos de la vida y en otro, no. Finalmente, al considerar todos los tipos de cefalea en general y sucesos de la vida, la relación es claramente positiva (en ocho estudios es positiva y en dos, negativa) (Ghaemi, SN., 1998).

En un grupo de 3.580 niños, con edades comprendidas entre los 8 y 9 años, se investigó la incidencia de migraña y dolor de cabeza no migrañoso y factores asociados. Del total, 95 niños (2.7%) padecían migraña y 977 (27,3%), cefalea no migrañosa. Ambos grupos manifestaron sentirse intimidados más a menudo en la escuela, tener problemas para llevarse bien con otros niños y sufrir más estrés que los niños sin dolor de cabeza. La asociación estrés en la escuela y dolor de cabeza era mayor en niñas con migraña, si bien en este caso informaron tener menos dificultades en la escuela (Metsähonkala, L., 1998).

En otro estudio con 50 niños que padecían de migraña de más de un año de evolución (46 de migraña común y cuatro de migraña clásica), los factores precipitantes comunes fueron estrés físico y psicológico (miedo a los exámenes, miedo al maestro y peleas entre amigos). (Thilothamanal, N et al., 1994).

En un grupo de 494 pacientes migrañosos, el estrés fue el factor más frecuentemente referido (62%) como desencadenante de migraña (Robbins, N et al., 1994).

Generalmente, el suceso estresante puede tener lugar el(los) día(s) anterior(es) al ataque de migraña o el mismo día. En un estudio longitudinal de seis meses de duración con trece pacientes que completaron todas las tardes una encuesta que evaluaba el estrés diario, se analizó si los ataques de migraña estaban precedidos

por estrés o bien habían tenido lugar en los días estresantes. Por regla general, no se encontró estrés aumentado los días 2º y 3º anteriores al ataque, pero sí en cambio el día anterior y el propio día del estrés (Köhler, T et al., 1990). En este sentido, en otro estudio prospectivo, 19 pacientes migrañosos registraron en un diario, cuatro veces al día durante cuatro semanas, diversas variables: a) la incidencia de dolores de cabeza, lo más notable de los dolores y los síntomas asociados; b) el registro de cinco estados de ánimo: vigilancia, tensión, inestabilidad, depresión y fatiga; c) la calidad del sueño, y d) la incidencia de sucesos estresantes o molestias diarias, como medidas de estrés. Se registraron un total de 68 dolores de cabeza: 23 de noche, 19 por la mañana, 16 por la tarde y 10 al anochecer. Los resultados anotados fueron los siguientes: 1) los dolores durante la mañana y la tarde fueron precedidos de un incremento de estrés en los días anteriores; 2) el día anterior a los dolores experimentados por la mañana hubo un aumento de la incidencia de molestias diarias durante la mañana, la tarde y la noche; 3) los dolores que ocurrieron por la tarde-noche fueron precedidos de un incremento de las molestias diarias durante la tarde; y 4) finalmente, el día anterior a los dolores que se desarrollaron por la tarde, la tensión aumentada a las 6 de la tarde fue seguida por hipervigilancia a las 11 de la noche. Sin embargo, cuando se investigó la posible influencia del estrés laboral en las migrañas de fines de semana no se encontró un aumento significativo de las mismas (Spierings, EL et al., 1997).

Otros estudios sugieren que existe una correlación significativa y sustancial entre el estrés diario y la actividad de la migraña diaria y que el nivel de funcionamiento emocional, la percepción del estrés y el sexo son factores de predicción de la frecuencia, intensidad y duración del futuro dolor de cabeza, en tanto que la historia familiar y los hábitos de salud no son predictores de la actividad de la cefalea.

Se ha señalado que los migrañosos presentan niveles más altos de ansiedad (estado y rasgo), mayor miedo al fracaso y menor tolerancia al estrés que las personas no migrañosas. Así mismo, un estudio llevado a cabo con hermanos en el que se examinó, entre otros factores, el ambiente psicosocial durante la niñez, indicó que los migrañosos manifestaron haber tenido menos amigos en la niñez y menor comunicación verbal, así como menos estímulos no verbales de sus padres, que sus hermanos no migrañosos. La neurosis también se ha correlacionado positivamente con la migraña, pero no con su frecuencia o intensidad. Así pues, la existencia de determinados rasgos de personalidad y factores desencadenantes (estrés) en pacientes con migraña ha sugerido que la activación de los sistemas neurovasculares es secundaria a eventos más complejos que tienen lugar en el SNC.

Partiendo del estrés como factor precipitante de la crisis, la secuencia de los hechos podríamos articularlos según la secuencia indicada en la figura 20.1.

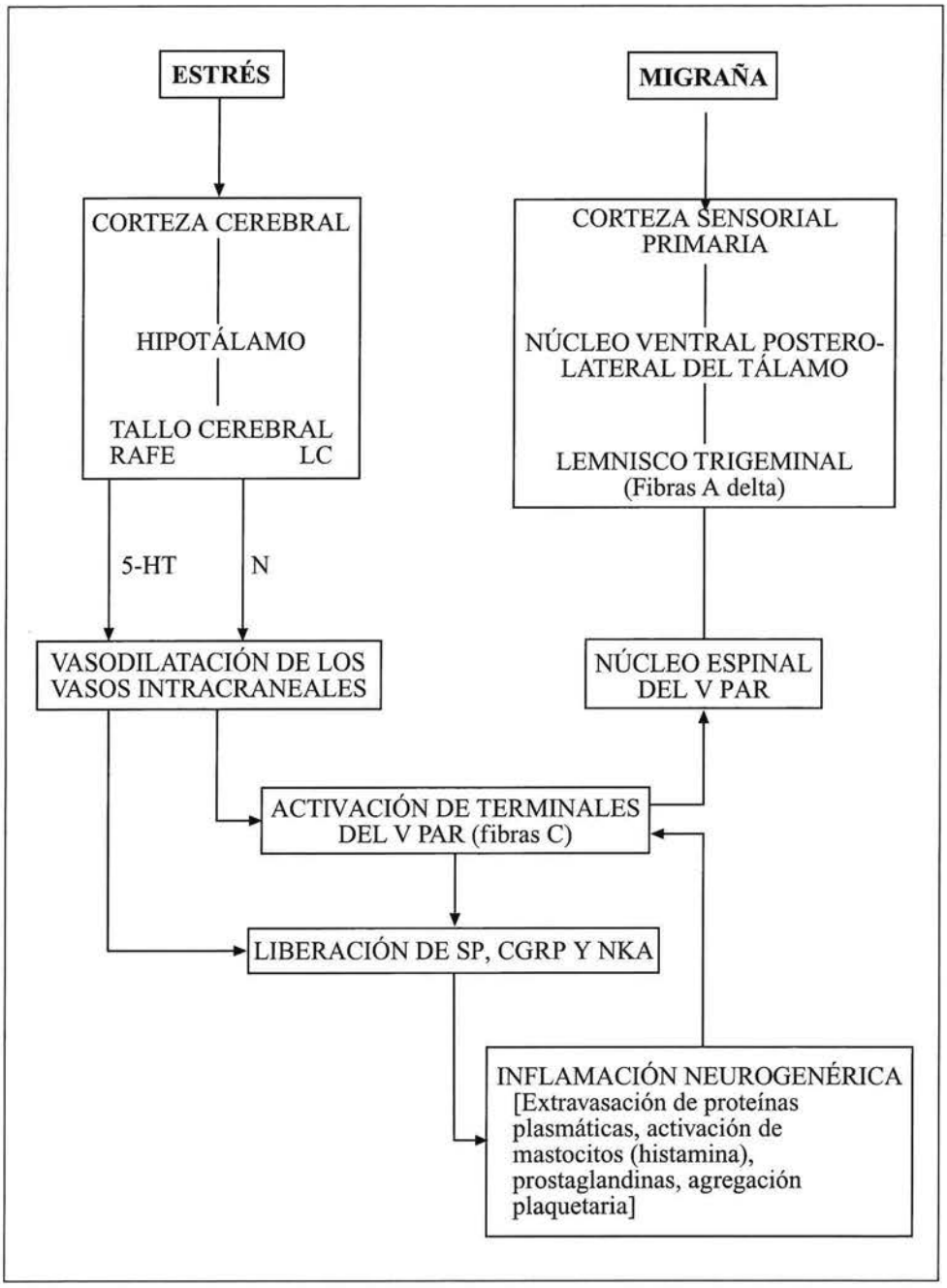


FIGURA 20.1. Esquema de los posibles mecanismos implicados en el desencadenamiento de migraña por estrés.

Estudios experimentales con ratas han puesto de manifiesto que, cuando eran sometidas a un estrés de refrenamiento (inmovilización no traumática), se producía la degranulación del 70% de las células cebadas de la dura, acompañado de un aumento significativo de la proteasa I en el LCR, indicativo de la secreción de las células cebadas del tejido conjuntivo. Es el primer estudio que muestra la activación de las células cebadas intracraneales por estrés, en efecto, posiblemente mediado por la acción del CRH y neuropéptidos sensoriales. El interés de este estudio experimental radica en la sospecha existente acerca de la posible participación de las células cebadas en las crisis migrañosas a través de la liberación de mediadores vasoactivos, nociceptivos y proinflamatorios (Theoharides, TC et al., 1995). Y, como señalábamos al tratar del papel de las células cebadas en la migraña, el estrés agudo desencadena en ratones una inflamación neurogénica y activación de las células cebadas en la duramadre.

B. Estrés, reactividad psicofisiológica y migraña

Algunos autores han estudiado las reacciones de los sistemas simpático y serotoninérgico en un grupo de 23 pacientes con migraña antes, durante y después de la inducción de estrés mental para detectar el posible papel de estos sistemas en el desencadenamiento del ataque de migraña (Stronks, DL et al., 1998). Las respuestas de las migrañosas a estrés mental fueron comparadas con las de 18 pacientes afectadas de cefalea de tensión y con las de 22 mujeres de control sin cefalea. En los tres grupos se produjo la activación del sistema simpatoadrenal, pero sólo en las pacientes migrañosas fue evidente una actividad cardiovascular aumentada en comparación con las no migrañosas. Sin embargo, no se encontró ninguna evidencia de que las pacientes migrañosas presentaran al estrés mental una respuesta serotoninérgica, simpatoadrenal o cerebrovascular específicas respecto de las no migrañosas.

Estudios de laboratorio de aplicación de estrés a pacientes con migraña y cefalea tensional indican que la migraña puede estar asociada con una respuesta cardiovascular prolongada; es decir, existiría una recuperación retardada (Holm, JE et al., 1997).

Sin embargo, Hermann, C et al., (1998) no encuentran diferencias en la reactividad psicofisiológica entre pacientes migrañosos y sujetos sanos. Veintinueve menores, de edades entre 8-16 años, que padecían migraña (elegidos en lugar de adultos para evitar el posible impacto de factores que pueden inducir a confusión como cronicidad del dolor de cabeza, medicación y dolores de cabeza no migrañosos adicionales) fueron sometidos a estresores de laboratorio, determinándose seis parámetros fisiológicos: amplitud del pulso en la arterias

temporal y supraorbitaria, amplitud del pulso periférico en el dedo índice, temperatura digital, frecuencia cardíaca y conductancia cutánea. No se encontraron diferencias significativas en la activación autonómica y, por tanto, en las respuestas cardiovasculares, lo que cuestiona la alteración de la actividad cardiovascular de este tipo de pacientes bajo condiciones estresantes.

C. Estrés, migraña y menstruación

En las mujeres, la menstruación supone un factor que refuerza la relación entre estrés y migraña. Así se desprende de estudios llevados a cabo con mujeres migrañosas en los que se pone de manifiesto que el ciclo menstrual afecta a la utilización de estrategias de *coping* y la actividad de la cefalea migrañosa, apoyando la hipótesis de una relación a tres bandas entre ciclo menstrual, estrés y migraña. Se ha sugerido que los cambios fisiológicos y/o psicológicos asociados con la premenstruación pueden reforzar o fortalecer la relación entre estrés y migraña. No obstante, otros investigadores han indicado que el número de mujeres sustancialmente afectadas puede ser menor que el que se ha citado en la literatura.

II. Cefalea de tensión

Cefalea tensional, estrés y actividad EMG

Aunque se ha señalado que la tensión muscular en el cuello y los hombros contribuye a la cefalea tensional, los registros electromiográficos practicados en pacientes con cefalea tensional no han mostrado diferencias significativas en condiciones estresantes con respecto a controles. En 36 sujetos se estudió la relación entre un estresor mental prolongado y el desarrollo de dolor en hombro, cuello y región facial. Durante la aplicación del estresor, de una hora de duración, se obtuvo el correspondiente trazado EMG de los músculos frontal, temporal, trapecio y esplenio, así como la percepción subjetiva de tensión y fatiga. El dolor se hizo presente, la mayor parte de las veces, en el hombro y el cuello. En aquellos sujetos que tuvieron dolor en el hombro se encontró una débil tendencia a generar una respuesta mayor EMG en el músculo trapecio, respecto a los pacientes que terminaban la prueba sin dolor. Para los otros músculos no se encontró ninguna relación. La tensión percibida durante la prueba no correlacionó con la respuesta EMG, aunque sí débilmente con el dolor y fuertemente con la fatiga al final de la prueba. Según estos datos, el nivel medio de respuesta EMG presenta una correlación pequeña con el desarrollo del dolor durante las condiciones estresantes, por lo que se ha sugerido que el dolor de hombro se explicaría por una prolongada actividad de unidades motoras de umbral bajo (Bansevicius, D et al., 1997).

En otro estudio, 14 estudiantes del sexo femenino (siete con dolor episódico de cefalea tensional y siete sin dolor) a las que se practicó un registro EMG ambulatorio, así como evaluaciones subjetivas de dolor y afecto negativo durante 6 días y mientras llevaban a cabo sus tareas diarias normales, fueron sometidas a estrés alto durante tres días y a estrés bajo durante otros tres. Todas las estudiantes tuvieron niveles significativamente mayores de actividad EMG durante los días de estrés alto, en comparación con los días de estrés bajo; pero no se encontró diferencia significativa entre los dos grupos. El nivel de dolor fue significativamente mayor en el grupo de pacientes, pero curiosamente no hubo diferencias entre los que mostraban estrés alto y estrés bajo, siendo en cambio los afectos negativos (ansiedad, frustración, enojo, tristeza) significativamente más altos durante los días de mayor estrés (Rugh, JD et al., 1990).

En otras investigaciones en que se ha registrado la actividad EMG de los músculos del cuello y los frontales en pacientes con cefalea tensional y controles sanos tampoco se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos; la activación EMG no ha mostrado variación con el estrés, el dolor o el afecto negativo. Tampoco se ha encontrado hiperactividad muscular consistente durante el ataque de cefalea en comparación con un período basal de ausencia de dolor. La aplicación de estresores de laboratorio en pacientes con cefalea tensional recurrente y en grupos de control también ha servido para mostrar que ambos grupos no respondían de forma diferente en la medida EMG.

Por último hay que significar que los pacientes con cefalea tensional recurrente presentan niveles altos de depresión o rasgo de ansiedad. También se ha encontrado en otros estudios una asociación entre este tipo de cefaleas y una alta puntuación en neuroticismo. En un estudio reciente, Janke, EA et al. (2004) ponen de manifiesto que la depresión aumenta la vulnerabilidad para presentar cefalea de tensión en situaciones estresantes. Los autores analizaron en tres grupos de personas (con cefalea y tendencia a la depresión, con cefalea y ausencia de tendencia a la depresión y grupo de control sano) la influencia de una tarea de laboratorio de carácter estresante en la presentación de cefalea. Los pacientes del primer grupo, es decir, con tendencia a la depresión, informaron de cefalea a continuación de la tarea, mostrando además mayor sensibilidad de los músculos pericraneales que los otros grupos y menor umbral de dolor a la presión respecto de los controles pero no respecto del otro grupo de pacientes. Por ello, la asociación estrés-depresión puede ser considerada como un factor patógeno en la cefalea de tensión.

En definitiva, los pacientes con cefalea tensional, bajo condiciones estresantes, no presentan aumento de la actividad electromiográfica en los músculos del cuello

y los hombros, en comparación con controles sanos, lo que indica que el estrés influye en la cefalea tensional por un mecanismo no relacionado con el incremento de la tensión muscular.

En resumen:

1. Las personas con cefalea de tensión puntúan más alto en las escalas de depresión, ansiedad e hipocondría que las personas normales.

2. En la mayoría de las personas que sufren cefalea tensional podemos encontrar factores emocionales.

3. La tensión psíquica puede considerarse como un factor patogénico relevante. La medicación antidepresiva, la psicoterapia y el *biofeedback* mejoran a estos pacientes.

4. La expectación y la atención pueden generar dolor sin que haya estimulación periférica (la instalación de electrodos inactivos en la cabeza de voluntarios sanos puede generar cefalea si los sujetos consideran que se le van a aplicar estímulos eléctricos).

5. El estrés mental que implica la realización de cálculos aritméticos rápidos en condiciones de competencia induce el desarrollo de cefalea en la mayoría de los sujetos con antecedentes de cefalea y, además, en el EMG se registrará un incremento de la tensión muscular pericraneal y cervical.

6. La cefalea puede ser desencadenada por estrés físico o emocional o por la adopción de posturas inadecuadas o no ergonómicas. En estos casos el inicio del dolor podría originarse por el aumento de la carga nociceptiva proveniente de los músculos sobrecargados, si bien es probable que sea preciso también un cambio en el control central del dolor causado por el estrés. La contracción muscular excesiva, si bien no parece decisiva para el desarrollo de la cefalea de tensión sí parece influir de forma decisiva en la transición de la forma episódica a la forma crónica.

7. La tensión muscular puede incrementarse por factores emocionales, en efecto mediado por el sistema límbico, el cual puede también disminuir el tono del sistema antinociceptivo endógeno.

8. En la cefalea tensional se ha demostrado un aumento de sensibilidad, de acuerdo con los datos obtenidos de la determinación de los umbrales de dolor. Pero esta sensibilidad es un proceso difuso más que restringido a la

musculatura pericraneal. Hay, pues, que diferenciar un nivel de sensibilidad periférica y otro de sensibilidad central. A) Sensibilidad periférica. La realización de EMG en pacientes afectados de cefalea episódica en fase asintomática ha evidenciado un aumento del tono de los músculos pericraneales y de la sensibilidad pericraneal pero con un umbral al dolor normal, mientras que en la fase de cefalea activa, aumenta el tono muscular pericraneal y de la sensibilidad pericraneal mientras que disminuye el umbral del dolor. Esto sugiere una sensibilización transitoria de los nociceptores musculares pericraneales que podrían contribuir al progresivo aumento del dolor en la cefalea tensional crónica. B) Sensibilidad central. Los pacientes de cefalea tensional se caracterizan por menor umbral de dolor pericraneal y extracraneal y de tolerancia al dolor. Es decir, son más sensibles al dolor que las personas normales. Esto es indicativo de que la contracción muscular prolongada puede contribuir a la sensibilización central y, con ello, a la sensibilización generalizada. A pesar de los estudios encaminados a tratar de identificar el agente o los mecanismos últimos implicados en esta sensibilización (que incluyen la posible implicación de la excesiva contracción muscular; la estimulación de los nervios sensitivos por isquemia relativa secundaria a una vasoconstricción inducida por la contractura muscular sostenida; liberación de sustancias algógenas o mediadores de dolor, como el NO; déficit de serotonina; aumento de metionina-encefalina en L.C.R. y en sangre), queda todavía por determinar el mecanismo bioquímico o neurofisiológico implicado.

III) Algias faciales atípicas

Entendemos como algias faciales atípicas un cuadro doloroso facial crónico, si bien pueden alternarse formas episódicas y crónicas.

Es un dolor de localización unilateral en la región malar, ala de la nariz, órbita, ambas mandíbulas, pudiendo irradiarse al oído, región submandibular e incluso al cuello, hombro y brazo del mismo lado. Tiene un carácter permanente, sordo, cuya intensidad fluctúa durante el día. Afecta más a mujeres de mediana edad. En muchos casos se acompaña de síntomas de tipo vegetativo como congestión nasal, rinorrea, irritación conjuntival y lagrimeo, fotofobia e incluso náuseas y vómitos.

La causa de este de tipo de algias no está clara; aunque en algunos casos ha existido una previa manipulación quirúrgica dental, se ha sugerido un origen psico-patológico. En cualquier caso las exacerbaciones pueden estar desencadenadas por estrés emocional.

Epilepsia

Consideraciones fisiopatológicas

Las neuronas tienen la capacidad intrínseca de disparar potenciales de acción; las que se encuentran en la zona CA3 del hipocampo y las células piramidales de la capa IV de la corteza cerebral pueden actuar, en este sentido, como marcapasos, al tener una mayor capacidad de disparo de potenciales. Esta capacidad viene determinada en gran medida por las características de los canales iónicos de sodio, potasio y calcio. Cambios localizados en las sinapsis, variaciones de los campos eléctricos que rodean las neuronas o variaciones en la concentración iónica pueden modificar la conductancia de los canales iónicos. Los factores que aumentan el flujo intracelular de Na^+ o deprimen el flujo extracelular de K^+ pueden producir despolarizaciones prolongadas que favorecen el inicio de la actividad epiléptica. Se ha considerado que tanto las fluctuaciones en la concentración extracelular de iones como las acciones de neurotransmisores y neuromoduladores pueden alterar los canales iónicos neuronales e iniciar la actividad epiléptica.

Las neuronas están sometidas a influencias excitatorias e inhibidoras. Las excitatorias se originan en neuronas que liberan glutamato o aspartato; las influencias inhibidoras se deben especialmente a aferencias que liberan GABA o glicina. También la noradrenalina tiene influencia inhibitoria. El aumento de la concentración extracelular de K^+ puede aumentar, así mismo, la excitabilidad neuronal. Las células de glía, como responsables de la homeostasis del medio extraneuronal, también pueden influir en la pérdida o disminución de la efectividad del mecanismo inhibidor cuando están alteradas.

Para que se genere la actividad epiléptica se precisa, además del desequilibrio entre los procesos excitatorios e inhibitorios, que queden comprometidas un número importante de neuronas, lo que sucede cuando en una estructura dada existen vías excitatorias recurrentes. Así pues, la actividad epiléptica es una actividad reverberante de una determinada red de neuronas.

En el ser humano el mecanismo más frecuente de epilepsia es el provocado por un fallo en la inhibición. Las neuronas del área CA3 del hipocampo, lámina IV de la corteza y la zona reticular de la sustancia negra tienen una rica inervación GABAérgica. El GABA tiene una gran capacidad para limitar la difusión del proceso epiléptico.

Una vez producido el proceso epiléptico en una estructura determinada o en una zona de la misma, tiende a diseminarse por gran parte del cerebro y, de modo

preferente, hacia la amígdala, el hipocampo y la corteza cerebral, por ser estructuras que tienen mayor susceptibilidad para reaccionar ante los estímulos y generar procesos epilépticos. Por otra parte, el foco generado en un hemisferio puede propagarse a través del cuerpo calloso o las comisuras interhemisféricas a la zona homóloga del hemisferio contralateral, constituyendo un foco en espejo.

En el foco epiléptico tiene lugar un incremento del metabolismo. La hiperexcitabilidad neuronal se acompaña de un aumento en el transporte celular de Na^+ hacia el interior y de K^+ hacia el exterior, lo que conlleva un gasto de ATP, la formación de ADP y fosfato y consecuentemente un estímulo de la glicólisis y de las mitocondrias para recuperar el ATP. El inicio del proceso epiléptico conduce a un aumento de la pO_2 tisular local, debido al rápido aumento del flujo sanguíneo local; el incremento de $[CO_2]$ y de $[K^+]$ origina una respuesta vascular local que asegura la persistencia del flujo sanguíneo elevado, aunque la prolongación en el tiempo de la epilepsia puede producir hipoxia tisular, por la imposibilidad del flujo sanguíneo de equilibrar las demandas de O_2.

Neurotransmisores y epilepsia

El glutamato y el aspartato activan el proceso epiléptico vía receptores NMDA; la administración sistémica de antagonistas de NMDA previene los daños cerebrales producidos por crisis epilépticas. También la acetilcolina parece tener un papel activador en algún área cerebral.

El sistema GABAérgico tiene una acción inhibidora del proceso epiléptico; similar papel lo juegan el sistema glicinérgico, la noradrenalina (N) y la adenosina. La pérdida selectiva de neuronas gabaérgicas puede tener como consecuencia el aumento de la susceptibilidad a la actividad epiléptica de algunas estructuras (por ejemplo, en la epilepsia secundaria a lesiones traumáticas, tumorales, hemorragias, etc. en las que puede estar comprometido el flujo sanguíneo en una zona determinada, y que se traduce por una situación de anoxia a la que son muy sensibles las neuronas gabaérgicas y glicinérgicas, la pérdida de sinapsis gabaérgicas puede hacer a las neuronas más sensibles a las influencias excitatorias). El ACTH y la vasopresina tienen un efecto anticonvulsivante, en tanto que la hormona liberadora de tirotropina produce un aumento de la severidad de las crisis epilépticas.

Varios modelos experimentales han mostrado que durante la crisis de epilepsia pueden ser liberados opioides endógenos. Sin embargo, se ha observado que las endorfinas disminuyen marcadamente la eficacia del sistema GABAérgico en el sistema nervioso de los vertebrados y, de forma especial, en el hipocampo, donde reducen la capacidad inhibidora de las interneuronas, originando de esta manera un

incremento de los potenciales de acción de las células piramidales. La inyección repetida y espaciada de pequeñas cantidades de endorfina β o met-encefalina en el hipocampo o amígdala posterior de las ratas lleva al desarrollo de convulsiones generalizadas. La inyección de morfina en el hipocampo o la amígdala se traduce por espigas epileptiformes. La naloxona bloquea o atenúa significativamente la epilepsia electrográfica y las convulsiones. La respuesta epileptógena por aplicación intracerebral de opioides apoya la idea de que en las convulsiones epilépticas pueden jugar un papel mecanismos opioides y también induce a pensar en un posible mecanismo opiáceo para las exacerbaciones de los ataques epilépticos inducidos por el estrés (Cain, DP et al., 1985).

Epilepsia, daño cerebral y glucocorticoides

Crisis epilépticas prolongadas pueden dar lugar a lesiones neuronales. La repetición de estos episodios prolongados puede producir lesiones que afectan a la función de las estructuras cerebrales: paradigma de esto es la pérdida de memoria en personas que padecen epilepsia del lóbulo temporal. En tejidos extirpados de seres humanos procedentes de intervenciones quirúrgicas se ha observado, especialmente en el hipocampo de pacientes con crisis epilépticas prolongadas que afectan al sistema límbico, pérdida neuronal, gliosis y edema de las dendritas, con pérdida de espinas dendríticas. Una de las explicaciones más aceptadas implica a los aminoácidos excitatorios (glutamato o aspartato), que dañan las sinapsis axo-dendríticas (con edema en las dendritas) y axo-somáticas (con vacuolización celular). En animales sin alteraciones cardiovasculares, dos horas de status epiléptico puede originar daño en las capas 3-4 de la corteza cerebral y en el hipocampo.

Los ataques epilépticos y la isquemia cerebral pueden inducir considerable secreción de glucocorticoides (GC), los cuales a su vez pueden exacerbar el daño cerebral que resulta de ambas situaciones. Dicho daño puede reducirse administrando una droga que suprima la producción de GC.

En un estudio experimental con ratas (Smith Swintosky, VL et al., 1996) se utilizaron tres modelos de lesión cerebral: 1) oclusión de la arteria cerebral media, que induce isquemia focal; 2) oclusión de cuatro vasos, con isquemia global transitoria del prosencéfalo, y 3) administración de ac. kaínico, que origina epilepsia y daño en las neuronas de las regiones CA3 y CA1 del hipocampo. En los tres casos, antes de la inducción de las lesiones se administró una dosis única de metirapona [inhibidor de la producción de glucocorticoides (GC)]. En el primer caso, el volumen del infarto se redujo significativamente y se preservaron las células dentro de la zona infartada; en el segundo caso, se redujo significativamente la pérdida

neuronal en la región CA1 del hipocampo y, finalmente, en el tercer caso, el daño inducido por la epilepsia en las neuronas piramidales del hipocampo (evaluado por recuento celular y análisis inmunoquímico de las alteraciones del citoesqueleto) estaba significativamente reducido. Los niveles de corticosterona, después de cada situación, fueron suprimidos significativamente por la metirapona. Estos hallazgos indican que los GC endógenos contribuyen al nivel basal de lesión cerebral resultante de la isquemia y la actividad epiléptica excitatoria.

Estrés y epilepsia

Epilepsia experimental

La epilepsia puede ser reproducida experimentalmente por diversos medios: estímulo eléctrico en áreas del sistema límbico, aplicación de CRH intracerebroventricular (icv) y administración de ácido kaínico o pentilentetrazol.

- El estímulo eléctrico repetido diario en la amígdala puede originar aumentos progresivos de ataques epilépticos, efecto que puede ser retardado por la inyección sistémica de epinefrina. En conejos y gatos, un estímulo eléctrico prolongado de áreas relacionadas con la emoción negativa origina un síndrome epileptiforme condicionado (Welsh, KA et al., 1984).
- La inyección icv de CRH múrido a ratas muestra una actividad electroencefalográfica de ondas-espiga restringidas al área amígdalo-hipocampal. Este patrón EEG epiléptico representa un único modelo de actividad epiléptica localizada inducida por un neuropéptido (Marrosu, F et al., 1996).
- La inyección intraperitoneal de ácido kaínico también puede desencadenar ataques epilépticos (Piekut, D et al., 1996).

En estos diversos tipos de epilepsia inducida experimentalmente se ha visto que se incrementan el mRNA c-fos y la síntesis de la proteína C-fos, índices de activación neuronal, durante la excitación del SNC. La inyección de CRH en el ventrículo lateral izquierdo de ratas originó un ataque entre 1,5 y 5 horas después de su administración. Después de la administración de CRH y agua estéril fueron sacrificadas ratas en diversos períodos determinándose los niveles de C-fos. En el período previo al ataque, el CRH produjo aumento del C-fos unilateralmente en varias estructuras corticales (predominantemente en el núcleo endopiriforme y corteza piriforme e insular); durante los ataques tuvo lugar un incremento del C-fos bilateralmente en las mismas regiones corticales y además en el hipocampo y bulbo olfatorio (Clark, M et al., 1991). Otros estudios han puesto de manifiesto que la inmensa mayoría de las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo sintetizan proteína C-fos a continuación del ataque. Esta respuesta

era específica de neuronas CRH del NPV, de forma que en neuronas CRH del núcleo central de la amígdala o del núcleo del lecho de la estría terminal no se localizó simultáneamente C-fos a raíz de los ataques (Piekut, D et al., 1996). Sobre la base de estudios llevados a cabo con ratas de corta edad, en las que la aplicación de CRH en los ventrículos cerebrales produjo epilepsia límbica severa, y en los que la acción excitatoria a nivel de la amígdala era mediada por receptores CRH1, se ha sugerido que dichos receptores median la acción excitatoria del CRH (Baram, TZ et al., 1997).

- La inyección de pentilenetetrazol (PTZ), que también da lugar a epilepsia, induce asimismo aumento de mRNA de C-fos y de la síntesis de proteína C-fos. Se comparó, en ratas, el efecto sobre ambas sustancias de la administración de PTZ y de un estrés de refrenamiento. Los dos factores indujeron la aparición de mRNA de C-fos, aunque con distinta intensidad, pero en regiones cerebrales similares (hipocampo, amígdala, corteza piriforme, NPV, habénula y partes de la corteza cerebral). La distribución de la proteína C-fos, en cambio, fue distinta según el estímulo: el estrés no indujo dicha proteína en hipocampo y habénula; el PTZ, sí (Del Bel, EA et al., 1998).

Epilepsia y respuesta hormonal al estrés

La respuesta de las hormonas de estrés ha sido estudiada en pacientes con crisis generalizadas. Así, en 20 pacientes con convulsiones idiopáticas generalizadas, seis pacientes de epilepsia post-traumática y catorce con convulsiones por privación de alcohol, se han encontrado, tras el cese del ataque, niveles aumentados de ACTH, β-endorfina, β-lipotropina, prolactina y vasopresina, y más tardíamente incremento del cortisol en plasma. No se hallaron cambios significativos en los niveles de GH, hormona luteinizante, hormona folículo-estimulante o actividad de la renina plasmática. El incremento de ACTH en plasma se acompañó de un aumento de β-lipotropina, β-endorfina y cortisol. En los tres grupos de pacientes no se encontraron diferencias en la naturaleza de los cambios hormonales ni en el tiempo en el que se desarrollaron dichos cambios (Aminoff, MJ et al., 1984).

Se ha sugerido que las descargas neuronales generalizadas de la epilepsia estimulan directamente el hipotálamo, bien a través de neurotransmisores específicos bien a través de la liberación de otras sustancias.

Otros trabajos han investigado las concentraciones plasmáticas de cortisol, prolactina (PRL) y hormona de crecimiento (GH) que siguen a ataques generalizados espontáneos en sujetos varones epilépticos, para determinar el papel del sistema de estrés en la respuesta hormonal a los ataques. Las concentraciones de GH, cortisol y

PRL aumentaron significativamente dentro de los sesenta minutos siguientes a la finalización del ataque. Un subgrupo de pacientes alcohólicos tuvo una respuesta menor de GH en los ataques. Los pacientes estresados presentaron una elevación de cortisol y PRL significativamente menor pero sin que resultara afectada la elevación de la GH (Culebras, A et al., 1987). Estos datos sugieren que el estímulo neurogénico responsable de la liberación de cortisol, GH y PRL post-ataque es, al menos en parte, independiente de los mecanismos de estrés y que la respuesta de GH está mitigada en pacientes alcohólicos.

Influencia del estrés como factor desencadenante

Numerosas pruebas apoyan el papel del estrés como factor inductor de crisis epilépticas, si bien algunos estudios cuestionan la relación estrés/epilepsia. De hecho, la mayoría de los pacientes identifican un factor que desencadena o exacerba los ataques (Frucht, MM et al., 2000). Los principales factores desencadenantes de epilepsia son: dormir y despertar, privación de sueño, ciclo menstrual, pubertad, embarazo, postparto, menopausia, estímulos sensoriales (luces intermitentes, TV, sonidos), alcohol, medicaciones, alteraciones metabólicas (hiper/hipoglucemia, uremia, hipocalcemia, etc.), fatiga y estrés físico y emocional.

Desde una perspectiva global, de los mecanismos epileptiformes conocidos ocho involucran situaciones transitorias, como son: el estrés, las alteraciones del ciclo sueño-vigilia, la fatiga, la privación del sueño, la estimulación sensorial del SNC o a través de drogas y los cambios en el balance hídrico y en el equilibrio ácido-base. En la niñez estos problemas son exagerados por la falta relativa del control homeostático del cerebro, debido al desarrollo incompleto de la barrera hematoencefálica y a la falta de maduración cerebral. En un grupo de 150 niños con epilepsia refractaria, los mecanismos inductores de ataques hallados tuvieron una valoración de "importantes" en el 20% de los casos (su eliminación reducía en un 50% la incidencia del ataque) y de "crucial importancia" en un 14% adicional (control completo). Estos resultados indican la importancia de tales mecanismos en niños seleccionados con epilepsia que sólo eran inadecuadamente controlados con drogas. Los mismos autores llevaron a cabo otro estudio prospectivo con 500 adultos resistentes a la medicación, en el que evaluaron los mecanismos inductores del ataque. Los resultados indican que, en pacientes seleccionados, la regulación de tales factores puede jugar un papel significativo en la estabilización y mejoría de las condiciones epilépticas subyacentes. En el 17% del grupo refractario, tales factores podían jugar un importante papel (Aird, RB et al., 1988).

En 136 niños y adolescentes epilépticos, de un conjunto de doscientos sesenta y cuatro que presentaban algún tipo de factor inductor no específico, el estrés

psíquico supuso el 8,3% de los casos y el cambio emocional el 6,8%, el estado febril representó el 29,2%, la fatiga después del ejercicio el 15,2%, y el trastorno del sueño, el 9,1%. El factor febril era dominante en niños; los otros factores lo eran en adolescentes (Konishi, T et al., 1992).

En un estudio de seguimiento de tres meses de 12 pacientes con epilepsia severa se registraron la incidencia de ataques, los agentes estresores y los niveles de estrés. El análisis intra-individual puso de manifiesto que sucesos estresantes y altos niveles de estrés se asociaban con ataques más frecuentes en la mayoría de los participantes. Esta asociación fue confirmada en el análisis grupal.

En otro estudio prospectivo a cinco años de 66 pacientes con epilepsia mioclónica juvenil (que representaban el 10.2% de 672 pacientes con epilepsia) se encontró que el 93% de los mismos presentaba los siguientes factores precipitantes: privación del sueño: 89.5%; fatiga: 73.7%; fotosensibilidad: 36.8% (TV y video-juegos: 8.8%); menstruación: 24.1%; concentración mental: 22,8%, y estrés: 12.3% (Panayiotopoulos, CP et al., 1994).

Finalmente, Fruch, MM et al (2000) que analizaron los factores precipitantes de ataques en una muestra de 400 pacientes epilépticos, informan que un 62% de los pacientes reconoció la existencia de cuando menos un factor desencadenante, fundamentalmente estrés (30%), privación del sueño (18%), estado febril u existencia de otra enfermedad (14%) y fatiga (13%). Dado que estrés, privación de sueño y fatiga correlacionaron positivamente, los autores sugieren que estos factores actúan por un mecanismo común para empeorar el control de los ataques.

Epilepsia y estrés emocional

Los factores emocionales normalmente aumentan la frecuencia de los ataques. De hecho, durante mucho tiempo se ha reconocido que los factores emocionales pueden afectar al control de la epilepsia. La mayoría de los estudios sistemáticos han permitido constatar que niveles altos de estrés y eventos estresantes se asocian frecuentemente con alteraciones electroencefalográficas epileptiformes y con ataques epilépticos.

Sin embargo, hay situaciones en que el estrés o un estado de alerta disminuyen las alteraciones en el EEG. La probabilidad de que tengan lugar ataques depende del equilibrio entre factores que promueven los mismos (por ejemplo: GC, CRH, hipercapnia asociada a hiperventilación) y otros que actuarían como protectores como, por ejemplo, los neurosteroides; de esta forma los ataques inducidos por estrés se originarían como consecuencia de un cambio en el citado equilibrio, con predominio de los factores proconvulsionantes sobre los factores anticonvulsionantes.

Neurosteroides, epilepsia y estrés

Como sabemos, los neuroesteroides se sintetizan en el cerebro humano en efecto mediado por diversas enzimas como citocromo P450SCC, aromatasa, 5α-reductasa, 3α-hidroxiesteroide dehidrogenasa y 17β-hidroxiesteroide dehidrogenasa, cuya presencia ha sido firmemente establecida en el SNC. Se han clasificado en neuroesteroides activos e inactivos, según tengan, o no, actividad en el sistema nervioso. Las funciones atribuidas a los esteroides neuroactivos incluyen: a) la modulación de los siguientes receptores: $GABA_A$, NMDA, nicotínico, muscarínico, $5\text{-}HT_3$, kainato, glicina y sigma; b) la neuroprotección e inducción de la extensión de neuritas, espinas dendríticas y sinaptogénesis. Clínicamente han sido involucrados en la fatiga durante el embarazo, en el síndrome premenstrual, en la depresión postpartum, en la epilepsia catamenial, en trastornos depresivos y en la demencia (Stoffel-Wagner, B, 2001). Fluctuaciones fisiológicas de los neuroesteroides tienen potenciales implicaciones para estados neurológicos sensibles al estrés como la epilepsia y los espasmos infantiles, así como en la esquizofrenia, el PTSD y la depresión (Reddy, DS, 2002).

Los esteroides neuroactivos alteran la excitabilidad de las neuronas por unión a los receptores de membrana de neurotransmisores inhibidores y/o excitatorios. Allopregnanolona y allotetrahidrodeoxicorticosterona (THDOC), derivados de la progesterona, tienen afinidad por los receptores $GABA_A$ en el cerebro. La administración de estos esteroides tiene efectos ansiolíticos, sedativos, analgésicos y anticonvulsionantes; a dosis altas producen un estado de anestesia general (Lambert, JJ et al., 2003). Las mujeres con ataques epilépticos cíclicos presentan menos ataques durante la fase luteínica, cuando los niveles circulantes de progesterona son más altos, lo que sugiere variaciones cíclicas en el metabolismo de la progesterona. Por otra parte, se ha demostrado que la supresión de allopregnanolona realza la susceptibilidad a los ataques epilépticos (Reddy, DS y Rogawski, MA, 2000, 2001).

El estrés incrementa los niveles plasmáticos y cerebrales de allopregnanolona y THDOC (Reddy, DS., 2002), modulando de esta manera la susceptibilidad a los ataques epilépticos. Un estudio de Reddy, DS & Rogawski, MA (2002) con ratas pone de manifiesto que, cuando eran sometidas al estrés de natación, aumentaba significativamente la concentración plasmática de THDOC y, asimismo, se incrementaba el umbral de convulsiones inducidos por pentilentetrazol (PTZ); la administración sistémica de pequeñas dosis de DOC produjo efectos similares, mientras que el pretratamiento con finasteride, inhibidor de la 5-α-reductasa, invirtió los efectos del estrés al bloquear la conversión de DOC a THDOC. De esta manera se explicaría el efecto protector del estrés, en efecto mediado por los esteroides neuroactivos.

En resumen, existen muchas vías nerviosas y endocrinas mediante las cuales el estrés puede afectar a la función del cerebro y de esta forma influir en la susceptibilidad de ataques epilépticos. Podemos considerar la existencia de un equilibrio entre dos factores: el primero, que estaría representado por la síntesis de esteroides neuroactivos inducidos por estrés con un papel modulador de la susceptibilidad a los ataques epiléptico y, el segundo, que estaría representado por el CRH y los GC inducidos, asimismo, por estrés, que promoverían los ataques epilépticos. Una alteración de este equilibrio, en un sentido o en otro, podría representar una mayor o una menor susceptibilidad para desarrollar epilepsia inducida por estrés.

También se ha sugerido que la activación tendría lugar a través de fallos en la medicación, privación del sueño, hiperventilación o aumento de los niveles de fatiga, lo que puede producir una disminución del umbral de los ataques.

Podría existir un efecto diferencial entre las emociones negativas y las positivas en la evolución de la epilepsia. Así, tras la realización de 2.227 exámenes a 272 pacientes epilépticos se ha señalado que los sucesos de la vida de carácter negativo se relacionaban con el deterioro de la enfermedad, en tanto que los sucesos positivos lo hacían con una disminución de la frecuencia de los ataques en la mayoría de los casos. Las determinaciones de antiepilépticos en suero han sugerido que los factores emocionales pueden ejercer su efecto influyendo en el acatamiento del paciente al tratamiento (Rajna, P et al., 1989).

Entre los estudios que no han encontrado una relación significativa entre el estrés emocional y la epilepsia destaca el llevado a cabo con 100 adultos epilépticos, durante la Guerra del Golfo, en 1991. A lo largo de dicho período, durante el cual los israelitas estaban sometidos a la amenaza de los ataques con proyectiles *Scud*, se registró la frecuencia de ataques epilépticos en dichos pacientes. Sólo ocho informaron de mayor frecuencia de ataques epilépticos, mostrando la mayoría actividad electroencefalográfica y ataques generalizados. En cuatro pacientes el ataque mostró una relación directa con la activación de la alarma de ataque aéreo, pero en los otros cuatro casos se consideró probable la actuación de otros factores, como la perturbación del sueño o la suspensión de la medicación (Neufeld, MY et al., 1994).

Asimismo, el estrés mental no parece ejercer influencia alguna en el desencadenamiento de ataques epilépticos. De una muestra total de 2.000 nuevos pacientes registrados durante un período de 12 años (Striano, S et al., 1993), sólo se han descrito cuatro casos en los que los ataques únicamente se desencadenaban por el estrés mental que representa un cálculo matemático o juegos de carta y de mesa. Sólo en un paciente fue posible registrar descargas

paroxísticas electroencefalográficas durante una tarea aritmética de dificultad creciente y estrés. En el resto de los pacientes el diagnóstico fue exclusivamente clínico. No obstante, se ha señalado que en pacientes con epilepsia generalizada idiopática es posible observar, durante el cálculo aritmético o durante los juegos, signos focales (como sacudidas mioclónicas de la mano derecha) y electroencefalográficos (pequeñas espigas localizadas), que inducen a pensar en una activación localizada de áreas específicas.

Muerte súbita e inesperada en epilepsia y estrés

La muerte súbita e inesperada del epiléptico ha sido definida como "muerte súbita, inesperada, con o sin testigos, no traumática y no por ahogamiento, en un paciente epiléptico, con o sin evidencia de que haya sufrido una crisis epiléptica al morir, en el que se haya descartado un estado convulsivo como causa de muerte y en el que la autopsia no proporcione evidencia alguna de una causa anatómica o tóxica de la muerte". Es causada por la propia crisis epiléptica que, a través de una descarga α-adrenérgica de origen central, induciría: a) edema pulmonar neurógeno (por aumento de la presión auricular izquierda y de la presión hidrostática pulomonar así como de la permeabilidad capilar, como consecuencia de una vasoconstricción periférica); b) arritmias cardíacas; y c) apnea central, lo que conduciría a un fracaso cardiorrespiratorio ictal o postictal. La asociación de la epilepsia con arritmias cardíacas (el bloqueo aurículo-ventricular episódico asociado a crisis de lóbulo temporal derecho o la taquicardia sinusal paroxística por epilepsia de lóbulo frontal y temporal han sido documentados) y con trastornos psicopatológicos (como la depresión y la ansiedad), indican que el estrés emocional debe ser evaluado e investigado como un factor de riesgo potencial de muerte súbita del epiléptico.

Pseudoataques epilépticos y estrés

En una gran variedad de procesos (insuficiencia hepática aguda o renal, hipoxia, hipoglucemia, deficiencia de piridoxina –por disminución de producción de GABA–, hiperventilación, hipoparatiroidismo, procesos febriles, y otros) se puede producir hiperexcitabilidad neuronal que, al unirse a un factor sincronizador, puede originar estados convulsivos. Éstos no tienen ninguna relación con la epilepsia, pudiendo ocurrir en cualquier persona: son los denominados pseudo-ataques epilépticos.

Pero existen otros cuadros de ataques no epilépticos en los que se identifican determinados factores psicológicos. Así, por ejemplo, en una muestra de 185

pacientes con pseudoataques, los factores psicológicos que fueron identificado como importantes en la comprensión de su desarrollo y mantenimiento fueron: ansiedad, estrés, abuso físico, marcado desamparo, disfunción familiar, problemas de relación, depresión y abuso sexual. Sólo en un 5% no se encontraron factores psicológicos.

La hiperventilación puede causar pseudoataques de epilepsia parecidos a ausencias. Un estudio con 18 niños (North, KN et al., 1990) señala que éstos presentaban los siguientes rasgos: a) ausencias recurrentes clínicamente indistinguibles de las ausencias epilépticas; b) examen clínico normal, y c) EEG normal tanto mientras estaban despiertos como durante el sueño. Las ausencias tenían lugar durante la hiperventilación y en estos casos el EEG mostraba un marcado aumento de actividad paroxística de ondas lentas no asociados con actividad epiléptica evidente. Fueron denominados "pseudoataques de epilepsia causados por hiperventilación parecidos a epilepsia de ausencia". De los 18 casos, en trece se identificaron factores de estrés medioambiental. El seguimiento de trece pacientes después de un período medio de 20 meses puso de manifiesto que solamente dos continuaron teniendo ausencias ocasionales asociadas con una clara historia de respiración alterada cuando se disgustaban. Como causa de estos pseudoataques se postuló la inmadurez cerebrovascular y una excesiva vasoconstricción a un nivel dado de O_2.

Los pacientes con pseudo-epilepsia, que con frecuencia informan de una historia de abuso físico o sexual, suelen ser diagnosticados de un trastorno de conversión o disociativo, pudiendo ser los pseudoataques una manifestación del trastorno disociativo, sobre todo cuando la historia de abuso se documenta: se ha sugerido que la experiencia traumática puede involucrar un mecanismo común para los pseudoataques y los desórdenes disociativos.

Clínicamente se ha constatado el hecho de que situaciones de tensión emocional constituyen un factor de inicio o desencadenamiento de crisis, incluso en pacientes en que las mismas se habían vuelto excepcionales y/o eran bien toleradas. La razón de ello pudiera estribar, en algún caso, en la hiperventilación, que con tanta frecuencia, y como manifestación de ansiedad aguda, aparece durante situaciones agudas de estrés.

También se ha señalado que los cambios fisiológicos relacionados con las modificaciones hormonales del estrés y las citocinas, que al parecer tienen una acción sobre la excitabilidad del cerebro, podrían facilitar la aparición de crisis.

Enfermedades neurodegenerativas

Parece existir una relación entre estrés y neurodegeneración. Evidencias recientes sugieren que existe un nexo entre la intensidad de la respuesta de estrés, el índice de neurodegeneración dependiente de la edad y la esperanza de vida del individuo, habiéndose propuesto que una respuesta hiperactiva o excesiva al estrés está ligada a una vida media acortada y una mayor activación de la degeneración dependiente de la edad (GM, Gilad et al., 1995). Esta respuesta hiperactiva al estrés vendría determinada genéticamente (Gilad, GM et al., 1995) o adquirida en etapas tempranas de la vida (Aviv, KE et al., 2001).

Los efectos fisiopatológicos del estrés sobre el sistema nervioso parecen estar estrechamente vinculados con el hipocampo. Como sabemos, esta formación del SNC se relaciona con la memoria y constituye una importante estructura en la inhibición del miedo condicionado en la amígdala. Así pues, el estrés puede contribuir a la degeneración neuronal en el cerebro, especialmente en el hipocampo, donde la liberación de CRH y/o corticosterona (como parte de la respuesta de estrés) representa una precondición crítica.

Por otra parte, estudios recientes con ratas muestran que el estrés puede reforzar la sensibilidad de la corteza prefrontal a la inflamación, lo que podría explicar la relación descrita entre el estrés y algunas patologías neurodegenerativas (De Pablos, RM et al., 2006).

De las enfermedades neurodegenerativas nos centraremos fundamentalmente en la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer (tratada en el apartado de demencias).

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria crónica del SNC de etiología no conocida, se caracteriza por la existencia de múltiples zonas de desmielinización en cualquier zona de la sustancia blanca cerebral y de la médula espinal y por daño axonal. Estas lesiones o placas aparecen en brotes, dependiendo la sintomatología de la zona de asiento de la placa. Tiene predilección, no obstante, por los nervios ópticos, tronco cerebral y sustancia blanca periventricular. El daño axonal podría desencadenarse por dos mecanismos: uno, dependiente de la inflamación, más evidente durante las fases iniciales de la enfermedad, en la que existen más brotes y mayor número de lesiones radiológicas hiperintensas en T2 y otro, posiblemente primario y degenerativo, más evidente durante las fases progresivas de la enfermedad. Presenta una evolución crónica, con exacerbaciones y remisiones. Los

síntomas se desarrollan con rapidez cuando se afectan los nervios ópticos, tronco cerebral y porción cervical de la médula espinal. En la mayoría de los pacientes, las manifestaciones agudas iniciales incluyen parestesias o debilidad de las extremidades o deterioro de la visión. Incide preferentemente en personas jóvenes, mujeres, de raza caucasiana y parientes en primer grado de pacientes con EM.

En su *etiopatogenia* se incluyen un factor vírico (secuela de una infección vírica adquirida en la infancia con período latente muy largo) y un factor inmunológico, que se fundamenta en la alteración del sistema inmune celular que se pone en evidencia en esta enfermedad por la disminución del número de linfocitos T supresores en los brotes agudos y en las formas crónicas progresivas. Se ha señalado que el daño resultante puede ser ocasionado por radicales libres que lesionarían la mielina y pondrían en marcha la cascada del ácido araquidónico, produciéndose compuestos que se considera inician y aumentan la actividad de las células T. Recientemente se ha identificado una pequeña proteína de choque por calor (proteína de estrés), la proteína B-clara, como único antígeno dominante en la mielina de afectados de EM. Se ha señalado, así mismo, la existencia de células cebadas dentro y alrededor de las placas crónicas activas que, al parecer, se desarrollan localmente. Se ha sugerido que la triptasa y la IgE juntas podrían jugar algún papel en la patogénesis de las placas de EM (Ibrahim, MZ et al., 1996). Finalmente, estudios recientes han evaluado el papel de las células dendríticas en la EM. Las células dendríticas, como sabemos, derivan de la médula ósea y parecen pertenecer al linaje monocito/macrófago. Expresan altos niveles de MHC de clase II, son muy eficaces como presentadoras de antígeno y segregan citocinas. Migran a los ganglios linfáticos, al bazo o las mucosas donde presentan el antígeno a los linfocitos T circulantes para desencadenar la respuesta inmunitaria. Un estudio llevado a cabo con pacientes de EM y sujetos de control (Huang, YM et al., 1999) muestra que, tanto en los pacientes como en los sujetos sanos, las células dendríticas segregan proporcionalmente más IFN-γ e IL-10 que las células mononucleares mientras que en los sujetos con EM, las cantidades segregadas de IFN-γ, TNF-α e IL-6 por las células dendríticas son mayores respecto a los sujetos sanos.

La esclerosis múltiple es más frecuente en las regiones del planeta situadas al norte, donde existe menor exposición a la luz solar, lo cual que conlleva, a su vez, una secreción aumentada y mantenida de melatonina. Este hecho ha inducido a algunos investigadores a sugerir que esta hormona podría estar implicada en la patogenia y curso clínico de la enfermedad. Los modelos experimentales demuestran que la oscuridad constante exacerba los síntomas de la enfermedad autoinmune. Y algunos estudios clínicos han mostrado que cuando bajan los niveles de melatonina se observa una exacerbación de la enfermedad. Sabemos que la melatonina es una hormona antioxidante que media la respuesta del organismo a los ciclos de luz/oscuridad, a la disfunción inmune, al estrés y a diversos factores fisiológicos y

emocionales. La melatonina es también un metabolito de la serotonina; el agotamiento de la serotonina se ha postulado para explicar algunos síntomas que afectan a menudo a los pacientes con EM como la jaqueca y la depresión.

Otro aspecto importante a tener en cuenta en el tema que nos ocupa es el posible papel que la ruptura de la barrera hematoencefálica puede jugar en la patogénesis de la esclerosis múltiple. En las últimas dos décadas diversos estudios derivados del modelo de encefalomielitis autoinmune experimental en roedores han sugerido que la reacción autoinmune perivascular es un evento temprano en los sucesivos fenómenos que conforman la cascada patogénica de la esclerosis múltiple. *[La barrera hematoencefálica (BHE) consiste en una monocapa de células del lecho vascular que previene la formación de ultrafiltrados plasmáticos. Las células endoteliales del SNC se hallan íntimamente interconectadas, carecen de fenestración y muestran pocas vesículas pinocitósicas. Estas características confieren a esta barrera un carácter selectivo para controlar el paso de sustancias de la sangre al neuropilo. La BHE desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis cerebral. La BHE permite el acceso de sustancias mediante tres mecanismos: a) ruta extracelular, que ocurre fundamentalmente en torno a las células ependimales y espacio subaracnoideo si bien la tasa de pasaje por esta ruta es muy baja; b) difusión a través de membranas; esta ruta depende, entre otras características, de la estructura química de cada molécula, de su liposolubilidad, de su peso molecular, de su carga iónica, de la unión a proteínas y de su capacidad de autoagregación. c) la tercera ruta, muy selectiva, es la de los sistemas de transporte saturables, como el sistema de las hexosas que transporta glucosa al interior del cerebro o los sistemas para aminoácidos neutros, como la tirosina. Recientemente se le atribuye a la BHE la capacidad para controlar el intercambio de moléculas con propiedades informativas, como péptidos y proteínas reguladoras, entre el SNC y la circulación periférica (es el caso de la insulina y la leptina). Algunas células del sistema inmune atraviesan la BHE por diapédesis. La integridad de la BHE y del flujo sanguíneo cerebral normal son requisitos fisiológicos esenciales para garantizar un funcionamiento neuronal normal].*

El aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) constituye un fenómeno anticipado y crucial que a menudo precede a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, produciendo una infiltración sustancial del espacio perivascular por linfocitos activados, monocitos, macrófagos, quimiocinas, citocinas y otros posibles factores pro-inflamatorios (Baloyiannis, SJ., 2003).

Un estudio llevado a cabo por Letourneau, R et al. (2003) con primates no humanos con EAE demuestra una marcada desmielinización y alteraciones de las células cebadas consistentes en alteraciones localizadas en los gránulos secretores que eran evidentes antes del desarrollo clínico de la enfermedad, sugiriendo que el

aumento de la permeabilidad de la BHE que precede al desarrollo de hallazgos patológicos y clínicos en la EM puede ser inducido por la secreción de moléculas vasoactivas y proinflamatorias por parte de las células cebadas perivasculares. Sin embargo, otros estudios han evidenciado que, además de las células cebadas, el CRH puede regular la permeabilidad de la BHE alterando estructural o funcionalmente las células del endotelio microvascular (Esposito, P el al., 2003).

El diagnóstico se basa en el análisis del LCR, estudios electrofisiológicos y de neuroimagen (Resonancia Magnética).

Modelos animales de esclerosis múltiple

En el estudio de las relaciones entre estrés y esclerosis múltiple resulta de utilidad el análisis de los efectos del estrés en dos modelos animales de esclerosis múltiple: la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) y la encefalomielitis murina por infección con el virus de Theiler (TMEV). Y aunque ningún modelo animal de EM es fiable, los resultados de la investigación animal nos ayudan a extrapolar ideas que nos pueden ayudar a resolver interrogantes planteados en seres humanos.

A. Encefalomielitis autoinmune experimental (EAE)

La EAE es una enfermedad inflamatoria del SNC mediada por linfocitos T autorreactivos dirigidos contra un neuroantígeno: la proteína básica de la mielina (PBM), que simula clínicamente la fase inflamatoria de uno o varios ataques agudos (brotes) de la forma remitente-recurrente de la enfermedad. La EAE es una enfermedad mediada por células, siendo controvertido el papel de los anticuerpos. Se ha demostrado que la ausencia de linfocitos T, por timectomía neonatal o irradiación, previene la EAE. Anticuerpos dirigidos contra las células CD4+ indujeron una regresión de la enfermedad, por lo que se piensa que los linfocitos inductores de la misma son los CD4+. El factor más importante para la susceptibilidad a la EAE se ha encontrado en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

El estudio de diferentes modelos ha puesto de manifiesto que la inducción y el progreso de la enfermedad, las manifestaciones clínicas y la patología pueden variar en relación con diversos factores, algunos genéticos y otros ambientales.

Esta enfermedad es inducible en ratas Lewis mediante la administración de tejido de médula espinal de animales como el conejo, donde sigue un curso de remisión-recaída o una parálisis que evoluciona crónicamente. La aplicación de diversos estresores en varios modelos de EAE ha puesto de manifiesto efectos

diferentes relacionados con diversas características del estresor, tales como tipo de estresor, duración y severidad del mismo, así como momento de su aplicación. Así, al estudiar el efecto del estrés de refrenamiento en ratas con esta enfermedad (Whitacre, CC et al., 1998) se observa que la aplicación de ciclos diarios de refrenamiento tiene como resultado una supresión significativa, desde el punto de vista clínico e histopatológico, de la EAE. La supresión es más pronunciada en ratas hembras que en machos, debido a los niveles más elevados de corticosterona endógena en las hembras. Se ha sugerido que el estrés afectaría al procesamiento de la proteína básica de mielina (PBM) o al idiotipo de células T. En el modelo múrido de EAE, ratones B10.PL fueron sometidos a estrés de refrenamiento antes de que tuviese lugar la recaída o después de que se hubiese establecido la misma. Se observó una llamativa inhibición de los signos clínicos en ratones estresados antes de la recaída respecto a los controles no estresados. Una observación interesante fue que, aproximadamente 10 días después de terminar el período de estrés, los signos clínicos volvieron a hacerse presentes, teniendo además un carácter más severo que en los animales de control no estresados. Por otra parte, la administración del estrés después de la recaída de la EAE no tuvo efecto protector. *In vitro* se pudo constatar que sólo el estrés iniciado antes de la inducción de la enfermedad reducía significativamente la frecuencia de linfocitos específicos para la PBM en el bazo y en los ganglios linfáticos. En ratones estresados las respuestas de citocinas de Th1 y Th2 resultaron suprimidas; asimismo, se observó una marcada disminución en el número y actividad funcional de los receptores T de linfocitos de ratones transgénicos sometidos a estrés de refrenamiento. En conclusión, este estudio pone de manifiesto que niveles elevados de hormonas neuroendocrinas endógenas ejercen un efecto supresor de lesiones autoinmunes del SNC en distintos modelos de la enfermedad, tanto en casos agudos como crónicos.

Ratas sometidas a estrés de refrenamiento o restricción de menor duración, aplicado cinco días antes de la sensibilización y continuando 18 días después del desafío inmune, desarrollaron una EAE más severa que otros grupos de animales; sometidas a un período diario mayor de estrés desarrollaron una enfermedad de grado más moderado y con un inicio más retrasado (Griffin, AC et al., 1990). La adrenalectomía previa en las ratas provocó una enfermedad grave con muerte a los 17 días tras la aplicación de un estrés sonoro; la enfermedad también se originó pero con menor severidad en ratas con adrenalectomía y aplicación de corticosterona o pseudoadrenalectomía

Otros autores han analizado estresores como el choque eléctrico o la aplicación de un sonido antes o después de la inmunización con una emulsión de médula espinal de cobaya a ratas susceptibles a EAE (Bukilica, M et al., 1991). La aplicación de un choque eléctrico ineludible 19 días después de la inmunización y el posterior estudio histológico del cerebro y la médula espinal permitió comprobar

la supresión de la aparición y el desarrollo de EAE, lo que no tuvo lugar cuando las ratas sufrieron el estrés 19 días antes de la inducción de EAE; es decir, si el estrés se aplica tras la sensibilización, se observa un efecto protector. También se ha observado que la aplicación más tardía del estresor produce un significativo aumento de la inflamación.

Estudios que han investigado los efectos de una exposición prolongada a estrés crónico sobre el curso clínico, antes y después del desafío inmune en ratas Wistar, han mostrado: 1) Atenuación de los signos clínicos en los animales estresados antes, pero no después, del desafío inmune. 2) Los animales estresados con signos clínicos moderados presentaron una respuesta humoral exacerbada contra los antígenos de la mielina, mientras que los animales estresados con signos clínicos más severos mostraron una significativa reducción (Correa, SG et al., 1998). También se ha señalado que, dependiendo del tiempo de exposición de ratas Wistar al estrés crónico, la alteración del balance neuroendocrino favorece un perfil más pronunciado de respuesta humoral o celular.

En resumen, los datos procedentes de los diversos estudios con animales sobre los efectos del estrés en el desarrollo y características de la EAE sugieren, en general, una acción beneficiosa "protectora".

Otra línea de investigación ha estudiado los efectos del estrés neonatal en el desarrollo de EAE en ratas susceptibles a la enfermedad (Dimitrijevic, M et al., 1994). Crías de ratas Lewis y DA, razas muy susceptibles a EAE, fueron divididas en dos grupos: crías estresadas sin la madre y estresadas con la madre; las crías de control no estresadas también fueron divididas en dos grupos: en condiciones normales y separadas de las madres. A los 15, 18 y 21 días de nacer, las crías fueron sometidas a estímulos sonoros y a las ocho semanas fueron inmunizadas con médula espinal de cobaya en adyuvante completo de Freund. Las ratas Lewis y DA estresadas desarrollaron una EAE más severa desde el punto de vista clínico e histopatológico con una producción aumentada de anticuerpos antiproteína básica de mielina (MBP). La presencia de la madre durante las sesiones de estrés originó una enfermedad más prolongada.

B. Encefalomielitis murina por infección con el virus de Theiler (TMEV)

Este segundo modelo animal de esclerosis múltiple es una enfermedad con clínica e histopatología similar a la EM, presentado similitudes con las formas crónicas primaria y secundaria de la esclerosis múltiple siendo, pues, el modelo que mejor reproduce las características de la EM en su fase crónica progresiva, además de contemplar la posible etiología vírica.

El virus de Theiler es un picornavirus que se encuentra generalmente en colonias de ratones entre los que se propaga por vía oral-fecal. Existen cepas de ratones resistentes o sensibles a la infección por este virus. La inoculación de cepas susceptibles de ratones con el virus de la encefalomielitis murina de Theiler conduce al desarrollo de una enfermedad crónica desmielinizante caracterizada por lesiones multifocales en la sustancia blanca, con infiltrados inflamatorios semejantes a los de la EM en su fase crónica progresiva. Los oligodendrocitos o la mielina son diana de factores solubles citotóxicos liberados por linfocitos CD4+ del subtipo Th1, en respuesta a un fenómeno de hipersensibilidad retardada contra el virus, así como por la microglia y astroglia cerebral activadas. En los estadios más avanzados de la enfermedad se produce una respuesta de inmunidad específica contra antígenos de mielina, debido al fenómeno de expansión de los epítopos *(recordemos que los epítopos o determinantes antigénicos son cada uno de los sitios discretos de una macromolécula que son reconocidos individualmente por un anticuerpo o por un TCR específicos. Son las regiones inmunológicamente activas a un inmunógeno, es decir, las que se unen de hecho a un receptor de linfocitos o a un anticuerpo libre).* Las cepas resistentes aclaran el virus de su organismo después de la infección aguda mientras que las sensibles son incapaces. Esta resistencia antiviral se ha correlacionado con un rasgo poligénico que implica a múltiples genes y, en especial, con el gen que codifica la proteína de la mielina.

En definitiva, en esta enfermedad existe una interacción entre el agente infeccioso común, la base genética del huésped y la respuesta inmune, para causar, sólo en algunos animales, una entidad con características sugerentes de EM.

Respecto a los efectos del estrés en esta enfermedad, Campbell, T et al. (2001) encuentran un aumento de la mortalidad en ratones CBA infectados con el virus de Theiler y sometidos a estrés de refrenamiento, sugiriendo que dichos efectos podrían deberse a los niveles incrementados de corticosterona inducidos por estrés que, a través de la disminución del número de linfocitos circulantes y del infiltrado de células inflamatorias en el cerebro, darían lugar a una disminución del aclaramiento viral en el SNC. Un estudio posterior del mismo grupo de investigadores (Welsh, CJ et al., 2004) pone de manifiesto que la actividad citotaxica de las células NK inducida por el virus estaba significativamente reducida en los ratones estresados en el día posterior a la infección, lo que podría justificar la disminución del aclaración viral en el SNC. Los autores sugieren que la inmunosupresión inducida por estrés de la actividad citolítica de las células NK puede incrementar la mortalidad observada en este modelo animal de EM.

Un estudio reciente de Johnson, RR et al. (2006) muestra que el estrés social puede alterar la fase aguda de la infección por el virus de Theiler, de forma que la aplicación del estrés previa a la infección produce efectos deletéreos, exacerbando

la enfermedad, en tanto que la aplicación simultánea con la infección tiene efectos protectores, tanto en la fase aguda como en la fase crónica de la enfermedad. Asimismo, el estrés crónico de refrenamiento aplicado durante las primeras fases de la enfermedad exacerba la infección viral aguda del SNC en ratones de ambos sexos si bien los efectos del estrés en la fase de desmielinización es sexodependiente, de forma que las lesiones inflamatorias son mayores en los animales hembra (Sieve, AN et al., 2006). Este efecto podría ser debido a la disminución, inducida por el estrés de refrenamiento, de los niveles cerebrales de mRNA-IFN inferido por el virus de Theiler (bajos niveles de IFN correlacionan negativamente con la concentración de partículas virales). Los efectos inmunosupresores del estrés durante la desmielinización inducida por el virus de Theiler pueden alterar el aclaración viral, lo que puede ser un factor potencial de exacerbación posterior de la desmielinización (Mi, W et al. 2006). Otro estudio experimental muestra que el estrés de refrenamiento facilitó la propagación del virus del SNC a otros órganos (bazo, ganglios linfáticos, timo, pulmones y corazón) y comprometió la capacidad de aclaración viral en dichos órganos (Mi, W et al., 2006).

Estrés y Esclerosis Múltiple

Una opinión bastante compartida por muchos médicos y pacientes es que el estrés puede desempeñar cierto papel en la aparición y recaída de la EM. Se ha señalado que, a menudo, los pacientes con esta enfermedad relacionan la exacerbación de sus síntomas e incluso la provocación de los ataques con el estrés mental y que incluso algunos de los pacientes con EM experimentarían exacerbación de sus síntomas en el período que sigue al estrés mental, y no cuando el estrés es máximo; es decir, ocurrirían como rebote al estrés.

Diversos estudios de carácter retrospectivo o prospectivo han intentado establecer una relación estrés-EM con diferentes resultados. Así, a título de ejemplo, de cuatro estudios de carácter retrospectivo, tres señalan una relación positiva y otro una relación negativa, mientras que de tres estudios prospectivos, en dos se cuestiona la relación estrés-EM y en uno se apoya tal relación (Nassir Ghaemi, S et al. En Handbook of Stress Medicine. Hubbard JR/Workman EA. CRC. 1998).

Los estudios con resultados positivos dan cuenta de diversas conclusiones como: a) Que el estrés puede influir en la aparición de la enfermedad, habiendo señalado algunos autores la existencia de circunstancias estresantes dos meses antes de la aparición de la enfermedad. b) Que los pacientes que manifiestan haber experimentado acontecimientos estresantes tienen un riesgo significativamente

mayor de sufrir recaídas. c) Que pacientes en fase de exacerbación han tenido mayor número de acontecimientos estresantes y mayor grado de perturbación emocional.

Goodin, DS et al. (1999) analizaron la relación entre esclerosis múltiple, traumas físicos y estrés psicológico mediante el análisis de los trabajos publicados, utilizando *Medline* como base de datos. Los autores clasificaron los datos obtenidos en tres categorías según la evidencia científica aportada. Así en la categoría I incluyeron la evidencia aportada por trabajos bien diseñados, randomizados y controlados; en la categoría II, la evidencia derivada de estudios clínicos bien diseñados, de cohorte y con caso-control; y, finalmente, evidencia derivada de la opinión de un especialista, o estudios con una muestra no randomizada (categoría III). Utilizando los datos encuadrados en la categoría II, concluyen que la relación entre inicio o exacerbación de la esclerosis múltiple es posible pero que, dadas las importantes limitaciones de estos estudios, los datos prospectivos son insuficientes para establecer una relación entre estrés psicológico y esclerosis múltiple con certeza médica razonable.

Otros autores que parecen apoyar la relación entre estrés y exacerbación de la EM sugieren que no todos los factores estresantes aumentan el riesgo de exacerbación de la enfermedad; así, en la evaluación llevada a cabo por Nisipeanu, P y Korczyn, AD (1993) con 32 pacientes que experimentaron la amenaza de los ataques con misiles durante la guerra del Golfo en 1991, se muestra que las recaídas experimentadas durante la misma y en los dos meses posteriores fueron significativamente más bajas de lo esperado y respecto del índice de exacerbaciones en los dos años anteriores. Para Strenge, H (2001) los estresores agudos no tienen ninguna consecuencia negativa sobre el curso clínico de la enfermedad y, por contra, los estresores psicosociales crónicos como conflictos interpersonales, situaciones de pérdida o desamparo, percepción de bajo apoyo social, ansiedad y episodios depresivos deben ser considerados como posibles factores de riesgo para el desarrollo de exacerbaciones.

Estudios recientes sostienen la relación entre el estrés y la exacerbación de la enfermedad. En un estudio longitudinal con 23 mujeres con EM en que se determinaron los eventos estresantes y las recaídas en la enfermedad durante un año, Ackerman, KD et al. (2002) muestran que el 85% de las exacerbaciones de EM se asociaron con eventos de vida estresantes en las seis semanas precedentes, con un promedio de 14 días; es decir, un aumento de la frecuencia de los eventos de la vida se asociaba con una mayor probabilidad de exacerbación de la enfermedad. En otro estudio con 50 mujeres afectadas de EM, Ackerman, KD et al. (2003) investigaron los eventos de la vida, la reactividad cardiovascular y la actividad de la enfermedad durante un período de 12 meses, mostrando que el 42% de los sucesos

de la vida se asociaron con exacerbaciones en las seis semanas posteriores y que esas exacerbaciones eran relativamente independientes del nivel de amenaza y del tipo de estresor; las pacientes con mayor reactividad cardiovascular al estrés agudo y con mayor frecuencia cardíaca en reposo presentaron mayor número de exacerbaciones y mayor número de semanas con manifestaciones clínicas. Los autores sugieren que el estrés es un desencadenante potencial de actividad de la EM y que el sistema autónomo y la reactividad al estrés pueden jugar un papel en el desarrollo de exacerbaciones relacionadas con el estrés. Buljevac, D et al. (2003) llevaron a cabo un estudio de seguimiento durante 16 meses de 73 pacientes con EM que habían tenido dos exacerbaciones al mes durante los 24 meses previos a su inclusión en el estudio. A lo largo del mismo se registraron 134 exacerbaciones en 56 pacientes y 136 infecciones en 57. El estrés se asoció con un índice de exacerbación multiplicado por dos durante las cuatro semanas subsiguientes; la infección también se asoció con un riesgo de exacerbación tres veces superior pero ese efecto fue independiente del estrés experimentado. Los autores, pese a reconocer diversas limitaciones en su estudio, sostienen que los eventos estresantes se asocian a exacerbaciones de la esclerosis múltiple. No obstante, diversos autores (Galea, I; Newman, TA; Gidron, Y, 2004) han cuestionado este estudio por diversas razones. *Primero*: los pacientes tenían que registrar en un diario los sucesos estresantes previos a la recaída que eran recogidos cada ocho semanas, lo que añade una posibilidad de sesgo en la información aportada. *Segundo*: la propia recaída induce un estado de ánimo negativo, lo que puede alterar la percepción del paciente y alterar la capacidad de recordar los sucesos en las semanas precedentes a la recaída. *Tercero*: estudios previos han determinado que los pacientes con EM despliegan una percepción reforzada del estrés debido a las lesiones cerebrales en comparación, por ejemplo, con los pacientes con lesiones de la médula espinal. *Cuarto*: se han observado cambios cognitivos subclínicos y reversibles acompañando a las recaídas, por lo que es razonable sospechar que un número determinado de eventos negativos de la vida pueden ocurrir como resultado de los cambios sutiles en la cognición o en la conducta que preceden a la recaída En línea con este argumento están los estudios de evaluación psicopatológica llevados a cabo en pacientes con EM. Con una muestra de 35 pacientes que habían sufrido un brote reciente se realizó una evaluación psicopatológica para establecer el perfil mental característico de estos pacientes; como grupo control se utilizó una muestra de población general compuesta por pacientes reclutados de los servicios de admisión y de urgencias médicas (Stip, E et al., 1994). Datos previos señalaron que entre los pacientes con un brote de EM y la muestra control existía una diferencia significativa respecto al número de acontecimientos de la vida. La evaluación psicopatológica aportó un perfil mental en los pacientes con EM consistente en una asociación muy específica con trastornos de humor, como disforia, euforia y manía, por un lado, y depresión, ansiedad y dramatización, por otro, con anosognosia relativa (*el término anosognosia viene a denotar ignorancia de la*

existencia de una enfermedad o, dicho de otra forma, inconsciencia del estado patológico). Se encontró una correlación entre la disforia, característica principal del síndrome, y el número de sucesos, sugerente de una conexión entre el estrés y la evolución de la enfermedad. En definitiva, se correlacionaron los principales componentes de este perfil mental con la existencia de un cuadro neuropsicológico sugerente de la existencia de un síndrome frontal basal medial. Otros estudios han señalado, asimismo, que los pacientes con EM puntúan más alto en ansiedad y perturbación emocional, lo que confirma lo señalado anteriormente respecto a la técnica de *coping*. Probablemente estas características pueden hacer a los enfermos más susceptibles al estrés. Schwartz, CE et al. (1999), en un estudio prospectivo con 101 pacientes de EM y 96 sujetos sanos, con un seguimiento de 6 años, llegan a la conclusión de que en la EM se puede establecer un círculo vicioso entre estrés y enfermedad al encontrar que existía un mayor riesgo de progresión de la enfermedad cuando el índice de eventos estresantes informados era mayor y viceversa, es decir, que aumentaba la tasa de eventos estresantes informados cuando el índice de progresión de la enfermedad era mayor.

En estos dos últimos años han sido publicados otros estudios que inciden en la investigación de la posible relación entre estrés y exacerbación de la esclerosis múltiple, apoyando dicha relación. Así, datos procedentes de una investigación epidemiológica llevada a cabo en Dinamarca por Li, J et al. (2004), en la que se estudió la posible asociación entre EM y un suceso estresante mayor como es la muerte de un hijo, muestran que el estrés psicológico puede jugar un papel en el desarrollo de la EM. Los autores, en un estudio de cohorte a nivel nacional, compararon la incidencia registrada de EM entre 1980 y 1997 en 21.062 padres que perdieron un hijo menor de 18 años con un grupo de población de 293.745 padres que no experimentaron dicha pérdida. En los padres que habían experimentado la pérdida el riesgo de EM fue mayor si bien sólo tuvo carácter significativo con un seguimiento de al menos ocho años. Por otra parte, el riesgo era claramente superior cuando la pérdida se había producido de forma inesperada.

Mohr, DC et al. (2004) han llevado a cabo un metaanálisis de la asociación entre eventos estresantes y exacerbación de la EM. Un total de 14 estudios seleccionados fueron supervisados por tres investigadores independientes respecto a los criterios de inclusión/exclusión, al método empleado, al análisis estadístico efectuado y a los resultados obtenidos. De los 14 estudios analizados, trece mostraron una relación estrés aumentado/riesgo de exacerbación y solo uno mostró una relación negativa. Las diferencias en el diseño del estudio, la metodología o las características de la muestra no influyeron significativamente en los resultados. Este estudio pone en evidencia una asociación consistente entre los eventos de vida estresantes y la subsecuente exacerbación de la EM. No obstante, los autores

reconocen varias limitaciones de su metaanálisis, entre ellas la variedad en la calidad de los diversos estudios, que no se puede inferir la certeza de una asociación causal y que otros factores no medidos pueden afectar a la percepción de estrés y la exacerbación. De cualquier forma, este estudio apoya la relación entre eventos estresantes no traumáticos y riesgo aumentado de exacerbación de EM, si bien hay que admitir que esta relación es muy compleja y actualmente no puede ser determinada para cualquier paciente de forma individual.

En un estudio prospectivo de dos años con 101 pacientes diagnosticados de EM, Brown, RF et al. (2006) evaluaron los eventos estresantes de la vida como factores de recaída de la enfermedad. La valoración de los eventos estresantes se hizo al comienzo del estudio y cada tres meses durante los dos años. Los resultados muestran que los eventos agudos, pero no las dificultades crónicas, son factores de predicción de recaídas y que el número de eventos agudos, más que la severidad de los mismos, tiene mayor importancia como factor de riesgo de recaída.

Un aspecto a tener en cuenta es que, posiblemente, los enfermos con EM muestren mayor tendencia a valorar e informar más de los sucesos estresantes de carácter negativo que de los eventos con características positivas o neutras. Esta parece ser al menos una de las conclusiones del estudio prospectivo de CE, Schwartz et al. (1999) en el que los sujetos de control informaron de más sucesos estresantes que los pacientes, lo cual fue atribuido a que aquellos informaron de todos los sucesos experimentados incluyendo, lógicamente, tanto los de carácter negativo como los de carácter positivo y neutro.

El hecho de que muchos pacientes con EM consideren que el estrés puede desencadenar exacerbaciones de la enfermedad y que diversos investigaciones apoyen la relación entre estrés y exacerbación clínica de la enfermedad y desarrollo de nuevas lesiones en el cerebro y que esta relación no sea siempre consistente, ha inducido a algunos autores a pensar en la existencia de factores moderadores. En este sentido, Mohr, DC et al (2002) analizaron la hipótesis de que el *coping* modera la subsecuente relación entre estrés y desarrollo de nuevas lesiones en el cerebro. Para ello utilizaron una muestra de 36 pacientes (22 mujeres y 14 hombres) con una media de edad de 44,4 años. Los pacientes fueron evaluados una vez cada cuatro semanas durante 28-100 semanas y se efectuaron estudios mensuales de Resonancia Magnética con gadolinio ($Gd^{+}MRI$) para objetivar nuevas lesiones cerebrales, con determinación de estrés antes de la realización de dicha prueba. Los autores encontraron una relación significativa entre estrés y desarrollo de nuevas lesiones ocho semanas después. Respecto a las estrategias de *coping*, un mayor empleo de la distracción mostró un significativo efecto moderador de la relación entre estrés y nuevas lesiones de forma que el empleo de semejante estrategia de *coping* se asoció con una disminución de la relación estrés/nuevas lesiones; el

coping instrumental se asoció marginalmente con una disminución entre ambas variables, en tanto que un incremento de la preocupación emocional se asoció marginalmente con una relación aumentada entre estrés y nuevas lesiones cerebrales. Los autores concluyen que este estudio aporta un apoyo modesto a la hipótesis de que el *coping* puede moderar las relaciones entre estrés y actividad de la EM y consideran estos datos como preliminares y sujetos a nuevas investigaciones.

El seguimiento a largo plazo de un grupo de cincuenta pacientes participantes en un estudio prospectivo en el que los autores no encontraron relación entre acontecimientos estresantes y exacerbación de la enfermedad, puso de manifiesto que un 60% opinaba que el estrés afectaba a su enfermedad y el 40% que el estrés había contribuido a una recaída de la enfermedad. Esto supone una discrepancia entre las conclusiones de los investigadores y el sentir de los pacientes (Rabins, PV et al., 1986).

Pese a todo lo expuesto hasta ahora, la esclerosis múltiple presenta algunas características específicas que han contribuido a que algunos autores cuestionen los resultados de los diferentes estudios que sugieren una relación entre estrés y EM:

1. El tiempo de demora media entre el primer ataque y el diagnóstico puede alargarse varios años (se ha cifrado hasta en cuatro años). Esto supone una importante dificultad para establecer la relación entre factores estresantes y aparición de la enfermedad.

2. Las infecciones víricas constituyen uno de los factores más importantes en el desencadenamiento de nuevos ataques, posiblemente a través del IFN-γ y otras citocinas inducidas por la infección. Así, en algunos estudios se ha señalado que hasta un 68% de los ataques agudos ocurrirían en el transcurso de las seis semanas siguientes a infecciones víricas de las vías respiratorias superiores. De esto puede deducirse que en un alto porcentaje de casos concurrirán afecciones víricas y sucesos estresantes que pueden introducir el correspondiente sesgo en los estudios. No obstante, sabemos, por otra parte, que el estrés aumenta la incidencia de afecciones respiratorias víricas, efecto posiblemente mediado por IL-6. De esta forma, podríamos establecer, al menos heurísticamente, un circuito que interrelacionaría el estrés, las afecciones respiratorias víricas y la esclerosis múltiple.

3. Solamente una fracción de las recaídas cursa con manifestaciones síntomaticas; por lo tanto, en ausencia de síntomas habría que demostrar por otros medios, como estudios controlados de neuroimagen, que las situaciones

estresantes dan lugar a recaídas de la enfermedad. En este sentido, un estudio prospectivo longitudinal de Mohr, DC et al. (2000), con 36 pacientes en el que se aplicaron técnicas de RM con gadolinio para determinar la posible relación entre estrés psicológico y la subsecuente aparición de nuevas lesiones cerebrales, pone de manifiesto que para la muestra total de pacientes un incremento de los conflictos rutinarios incrementaba la probabilidad de nuevas lesiones cerebrales seis semanas después aunque la evidencia de una relación entre estrés psicológico y exacerbación clínica no fue lo suficientemente consistente. Los autores concluyen que, si bien los datos de este estudio apoyan la idea de que el estrés psicológico está relacionado con la actividad de la enfermedad, dicha relación no es lo suficientemente robusta para predecir de manera fidedigna una exacerbación clínica en pacientes individuales.

4. El diagnóstico de esclerosis múltiple supone un factor importante de estrés para el paciente, que se verá incrementado o reforzado con las exacerbaciones de la enfermedad.

En consonancia con este último punto, se sabe que el diagnóstico de EM puede suponer una importante repercusión emocional para los pacientes. En un estudio realizado con 95 pares de pacientes de EM, en que cada pareja estaba constituida por un paciente en remisión y otro en exacerbación, se analizó el estrés emocional en los tres meses precedentes (Warren, S et al., 1991). Los datos aportados por este estudio señalan que los pacientes con exacerbación puntúan más alto en perturbación emocional y sucesos estresantes previos (52.6% vs. 34.7%). También puso de manifiesto una mayor tendencia de los pacientes en exacerbación hacia técnicas de *coping* centradas en la emoción (48 vs. 27.4%) que hacia técnicas de resolución de problemas o de apoyo social. El problema es que no se pudo establecer si el estrés constituye un desencadenante o simplemente es un reflejo de que la enfermedad está en fase activa. En otro estudio (Kroncke, DC et al., 1999) con pacientes de EM en distinta fase evolutiva se compararon los estresores padecidos durante los seis meses previos así como los mecanismos de *coping* empleados para tratar dichos estresores: los pacientes en fase de exacerbación tenían puntuaciones significativamente más altas en factores de estrés y en *coping* de evitación pasivo y agresivo que los que se encontraban en la fase crónica.

Un estudio sostiene la hipótesis de que la vulnerabilidad al estrés psicológico en la EM podría estar relacionada con una menor disponibilidad de triptófano (Sandyk, R., 1996). Se basa: 1) En la cascada de acontecimientos a nivel central que induce el estrés: activación del eje HPA y aumento de la liberación de ACTH y de secreción de cortisol. La activación del eje HPA inducida por estrés se asocia con un incremento del metabolismo de la serotonina cerebral cuya síntesis

depende, como sabemos, de la disponibilidad de triptófano, su precursor. 2) En que los pacientes con EM presentan niveles disminuidos de triptófano en plasma y LCR. Por otra parte, en pacientes con EM se ha encontrado una reactividad significativamente disminuida del cortisol a la hipoglucemia por insulina. Normalmente se considera que la hipoglucemia insulínica induce una respuesta de estrés que es mediada por el sistema serotoninérgico. Por tanto, los pacientes con EM y en condiciones de estrés tendrían una menor activación del eje HPA y de la respuesta de estrés con disminución del metabolismo de la serotonina, potenciado por la menor disponibilidad de triptófano de estos enfermos. Según esta hipótesis la suplementación dietética con triptófano significaría una disminución de la vulnerabilidad al estrés. De forma adicional, si el estrés mantenido o repetido contribuye a la progresión y deterioro clínico de la enfermedad, el suplemento continuado con triptófano podría detener la enfermedad.

Células cebadas y Esclerosis Múltiple

Como señalábamos al comentar los aspectos etiopatogénicos de la enfermedad, se ha podido determinar la existencia de células cebadas dentro y alrededor de las placas crónicas activas que, al parecer, se desarrollan localmente, habiéndose sugerido que la triptasa y la IgE juntas podrían jugar algún papel en la patogénesis de las placas de EM (Ibrahim, MZ et al., 1996). De hecho, algunos autores sostienen que el "diálogo" entre células cebadas, linfocitos, neuronas y células de glía constituye un eje neuroinmune que puede estar implicado en determinadas enfermedades neurodegenerativas con un componente inflamatorio y/o autoinmune como son la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer (Purcell, WM; Atterwill, CK., 1995). El estudio del L.C.R. de pacientes con EM ha mostrado un aumento significativo de triptasa (marcador específico de células cebadas), lo que sugiere que la activación de las células cebadas puede estar involucrada en la fisiopatología de la EM (Roznieckí, JJ et al., 1995). Mediadores de las células cebadas como la histamina, la serotonina, la kalicreína y el TNF-α pueden realzar la permeabilidad microvascular, la adhesión y la extravasación de células inflamatorias en el cerebro y médula espinal (Bebo, BF et al., 1996). Un estudio de Kruger, PG (2001) con cuatro pacientes afectados de EM pone de manifiesto que la mayoría de las células cebadas se encuentran en la zona límite de las placas y arracimadas en áreas restringidas a lo largo de vénulas y capilares que representan la principal área de formación de edema cerebral.

Secor, VH et al. (2000), utilizando un modelo múrido de esclerosis múltiple, ponen de manifiesto que ratones deficientes en células cebadas exhiben una significativa reducción en la incidencia de la enfermedad, retraso en el comienzo de la misma y menor severidad clínica y que la reconstitución de la población de

células cebadas en dichos roedores hace que la enfermedad se desarrolle antes y con mayor severidad. Estos datos proporcionan un nuevo mecanismo para la destrucción inmune en la EAE e indican que las células cebadas pueden jugar un significativo papel en la inflamación a nivel del sistema nervioso. Un estudio posterior de Brown, MA et al. (2002) con ratones deficientes en células cebadas con EAE inducida demuestra que para que tenga lugar el proceso inflamatorio (origen de los diversos grados de daño axonal y de la mielina observados en la enfermedad desmielinizante humana o animal y conducentes a las manifestaciones de la misma) son necesarias las células cebadas.

Estrés, células cebadas y EM

Partiendo del hecho de que una alteración temprana de la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) precede a la infiltración cerebral de células inflamatorias o a cualquier evidencia clínica de la enfermedad, Esposito, P et al. (2001) pusieron de manifiesto que en ratas sometidas a un estrés de inmovilización se producía un incremento estadísticamente significativo de la permeabilidad de la BHE al Tc 99 en el diencéfalo y en el cerebelo, mientras que no aparecían modificaciones en la corteza cerebral donde no existen células cebadas. Asimismo, el estrés indujo la activación de las células cebadas en el diencéfalo, que en la rata representa la estructura cerebral con mayor contenido en células cebadas. Ambos efectos fueron inhibidos por el cromoglicato disódico, estabilizador de dichas células. Estos resultados suponen una evidencia experimental de la relación entre el estrés y la EM. En un estudio posterior del mismo autor (Esposito, P et al., 2002) se ha constatado que la administración de antalarmin, un antagonista del receptor de CRH, bloquea la extravasación de Tc 99, mientras que la inyección de CRH en el NPV mimetiza los efectos del estrés agudo, efecto que resultó bloqueado con la aplicación previa de cromoglicato disódico en el NPV. Por otra parte, el estrés de refrenamiento no puede alterar la BHE del diencéfalo y del cerebelo de ratones deficientes en células cebadas. Estos resultados ponen de manifiesto que CRH y células cebadas están involucradas en la regulación de la permeabilidad de la BHE y posiblemente en los trastornos inflamatorios del cerebro, exacerbados por estrés. El CRH puede regular la permeabilidad de la barrera hematoencefálica de forma directa (Espósito, P et al., 2003) o, indirectamente, a través de la estimulación de las células cebadas ya que las mismas pueden expresar receptores CRH-1 (Theoharides, TC et al., 1995, 2003). De esta forma, el estrés agudo incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en efecto mediado por el CRH y las células cebadas cerebrales (Esposito, P et al., 2002). (Figura 20.2). Por otro lado, estudios recientes de Kempuraj, D et al. (2004) ponen de manifiesto que las células cebadas además de ser células diana del CRH también constituyen una fuente potencial del mismo.

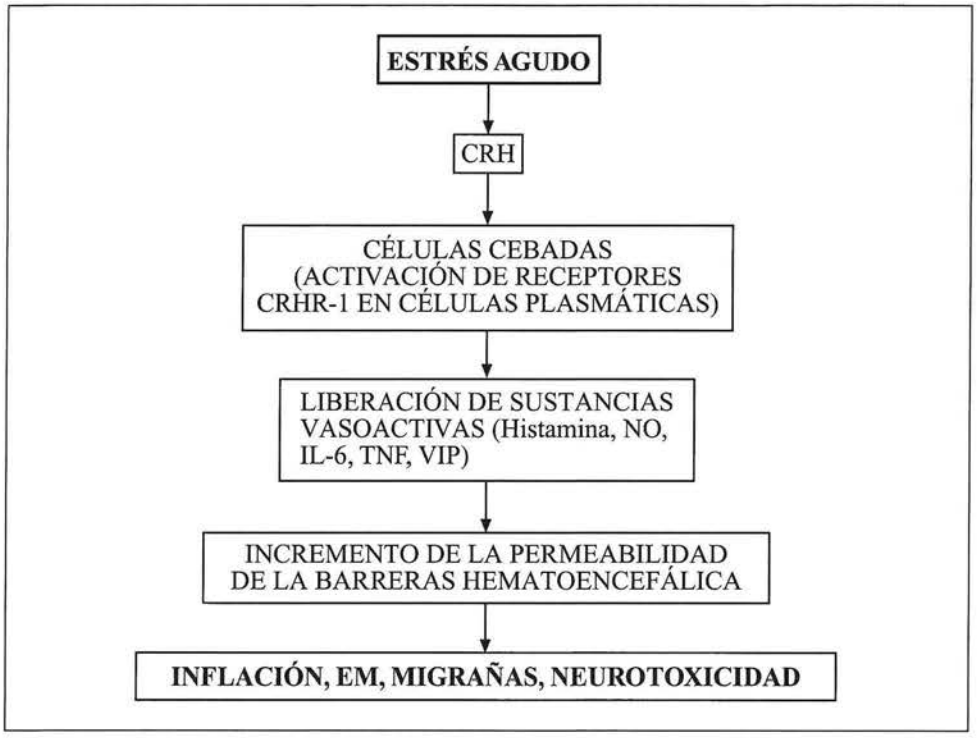


FIGURA 20.2.

Respuesta inmune en pacientes con EM

Otro posible mecanismo implicado en la relación entre estrés y EM podría estar mediado por el sistema inmune. Es de sobra conocida la relación estrés-sistema inmune; la relación sistema inmune-esclerosis múltiple es asimismo reconocida hoy día. Las alteraciones inmunes en los pacientes con EM difieren según el contexto en el que se analicen; es decir, ya sea en el de las manifestaciones clínicas (exacerbación-remisión) o en el de la realización de estudios mediante RMN:

I) Cuando se han evaluado en el contexto de las manifestaciones clínicas se han consignado las siguientes alteraciones: a) dos semanas antes de la exacerbación, aumento del IFN-γ, que remitió cuando se diagnosticó la recaída clínica y en pacientes con remisión completa; b) en pacientes con enfermedad en fase activa, aumento de ICAM-1 (molécula I de adhesión intercelular) en comparación con pacientes con enfermedad inactiva; c) durante las exacerbaciones, defectuosa actividad de las células T supresoras con predominio de células T inductoras en LCR (esto podría contribuir a la activación de clones de células T y B autorreactivas

hacia antígenos desconocidos del SNC); d) durante la recaída aguda: aumento de la IL-2R y células T en sangre periférica con aumento de células T CD4+ en LCR.

II) El estudio combinado de cambios inmunes, clínicos y por RMN ha mostrado que modificaciones evidentes observadas por RMN no se traducían por cambios en las subpoblaciones de linfocitos. La aparición de lesiones detectadas por RMN no iba precedida de disfunción inmune (estudiada como respuesta a Concanavalina A y estímulación con mitógenos). Es más, en algunos pacientes sólo se han encontrado cambios significativos en las funciones inmunes cuando las lesiones detectadas por RMN eran máximas. En dos de tres pacientes con síntomas de exacerbación clínica la secuencia fue:

Lesión RMN ⟶ función inmune ⟶ deprimida síntomas clínicos

También se ha especulado con la posibilidad de que el desarrollo de grandes lesiones clínicas podría desencadenar alteraciones inmunes, lo que facilitaría las recaídas.

En fases de actividad de la enfermedad, determinadas por modificaciones observadas con RMN no se han encontrado diferencias en los subconjuntos de linfocitos en sangre periférica ni en el marcador de activación de linfocitos (IL-2R).

Respuesta inmunológica al estrés psicológico agudo en pacientes con EM

En un estudio con veinticinco pacientes con EM se analizaron las respuestas inmunológicas ante una tarea estresante (hablar en público) para determinar si los pacientes con EM diferían de los controles sanos en los cambios inmunes relacionados con el estrés (Ackerman, KD et al., 1996). En ambos grupos las respuestas autónomas, neuroendocrinas e inmunológicas fueron similares:

- Los neutrófilos, monocitos, linfocitos CD8+ (supresores/citotóxicos) y células NK aumentaron pasajeramente, con cambios paralelos en la actividad de las células NK.
- La proliferación de las células T disminuyó a los 20 minutos, seguido por un incremento de la reactividad a los 60 minutos con relación al nivel basal.

En otro estudio (Ackerman, KD et al., 1998), 25 pacientes de EM (18 mujeres y 7 hombres) y 25 sujetos de control fueron sometidos a una prueba de estrés psicológico, monitorizándose las respuestas autonómicas y realizándose

determinaciones analíticas en sangre de IL-1β, IL-4, TNF-α e IFN-γ, tanto en condiciones basales como a los 5, 20 y 60 minutos posteriores a la finalización de la prueba. Los dos grupos mostraron respuestas subjetivas y fisiológicas similares al estresor que fueron independientes del género y del estado de ánimo. Durante la situación de estrés aumentó la IL-1β procedente de los macrófagos y el TNF-α, permaneciendo elevados durante 60 minutos. La producción de IFN-γ procedente de los linfocitos Th1 también se incrementó a los cinco y a los 60 minutos respecto a los valores basales. No se observó, no obstante, ningún cambio en la citocina IL-4 derivada de los linfocitos Th2.

Lavile, PH et al. (2002), que estudiaron los efectos del estrés académico sobre los niveles de TNF-α en 14 estudiantes de Medicina, encontraron que si bien varias semanas antes y el mismo día del examen el nivel de TNF-α inducido por fitohemaglutinina estaba reducido, al día siguiente del examen experimentó una significativa elevación con niveles, asimismo, elevados de cortisol y un incremento significativo de la puntuación en la escala de estrés. Este hallazgo ha llevado a los autores a hipotetizar con la posibilidad de que el estrés psicológico puede influir en el curso de la EM por alteración de los niveles de TNF-α.

En conjunto estos datos sugieren que: a) las alteraciones inmunes inducidas por el estrés permanecen intactas en pacientes con EM; b) los pacientes de EM no difieren en la respuesta de estrés respecto a los sujetos de control; c) las alteraciones inmunes pueden contribuir a los cambios inmunes asociados con la exacerbación de la enfermedad; y d) el estrés psicológico puede reforzar la respuesta inmune celular que sería potencialmente dañina para los pacientes de EM.

Sistema HPA y EM

Como es conocido, el sistema endocrino participa en la regulación de los sistemas inmune y nervioso. El sistema HPA parece ser crucial en la EM de manera específica por varias razones: a) porque una respuesta inflamatoria es acompañada por la activación del eje HPA; b) porque en modelos animales con un defecto heredado del eje HPA existe propensión a desarrollar EAE, y c) porque los corticoides constituyen todavía el tratamiento más ampliamente utilizado. En un estudio con 19 pacientes con EM, en fase de exacerbación aguda, se investigó el efecto de la supresión con dexametasona y estimulación al día siguiente con CRH, sobre la respuesta de ACTH y cortisol plasmático (Graser, A et al., 1996). La respuesta media de cortisol plasmático fue significativamente mayor en los pacientes que en los controles de edad similar; no obstante, el rango fue mayor, encontrándose una liberación excesiva de cortisol en seis pacientes y ninguna respuesta en cuatro. Los valores de ACTH, por contra, no mostraron diferencias apreciables. Los modelos de respuesta hormonal no

relacionaron con tratamientos anteriores con corticosteroides u otros inmunosupresores o con rasgos de tipo psicopatológico. Estos datos sugieren una heterogeneidad funcional del sistema HPA que probablemente involucre a los receptores de glucocorticoides y dan apoyo a la insensibilidad en la regulación por retroalimentación de los glucocorticoides que manifiestan los pacientes de EM. En otro estudio con 13 pacientes de EM, Michelson, D et al. (1994) ponen de manifiesto en los mismos: a) niveles superiores de cortisol basal respecto de controles normales; b) respuesta normal del cortisol a la estimulación con dosis altas o bajas de ACTH; c) respuesta normal del ACTH al estímulo con CRH ovino y moderada al estímulo con AVP. Vistos en conjunto, estos resultados son compatibles con los datos procedentes de experimentación animal en que el estrés inflamatorio crónico cursa con un moderado incremento de la activación del eje HPA y con un aumento relativo de la actividad de la AVP en la regulación de dicho eje. Estos hallazgos sugieren una alteración funcional del eje HPA en la EM.

Por otro lado, estudios *post-mortem* de un grupo de pacientes han puesto de manifiesto un tamaño incrementado de la glándula adrenal (comparado con otros enfermos neurológicos y no neurológicos), hecho ya observado en pacientes deprimidos que también presentan una insensibilidad al *feedback* de los glucocorticoides.

En resumen: como sucede en otras enfermedades los estudios llevados a cabo para analizar la posible relación entre estrés-esclerosis múltiple muestran resultados discrepantes. Ya se han indicado algunas circunstancias que, en el caso concreto de la EM, suponen una dificultad añadida para el análisis de los efectos del estrés sobre el inicio o exacerbación de la enfermedad. Faltan estudios que analicen el posible efecto que puede tener el estrés sobre la actividad de la enfermedad, evaluada por estudios de RMN, puesto que sabemos que una EM clínicamente estable puede cursar con enfermedad activa determinada a través de estudios con RMN. También se ha comprobado que en ausencia de actividad clínica pueden aparecer fenómenos en la sustancia blanca que reflejan desmielinización, edema o inflamación; es decir, habría que demostrar que el estrés puede inducir o aumentar lesiones en la sustancia blanca cursen, o no, con manifestaciones clínicas.

Efectos del estrés en la sintomatología de la EM

Que el estrés puede influir en los síntomas de la enfermedad parece fuera de toda duda; así, un estrés físico, como puede ser la temperatura o el ejercicio, pueden producir, en algunos pacientes de EM, un empeoramiento transitorio de los síntomas o aparición de otros nuevos (es conocido el deterioro de la visión inducido por el ejercicio físico; un aumento de la temperatura corporal como, por

ejemplo, un baño caliente, también puede producir exacerbación de los síntomas, habiéndose utilizado en ocasiones incluso como prueba diagnóstica en pacientes sospechosos de EM). Este deterioro es transitorio en la mayoría de los pacientes, desapareciendo a lo sumo en algunas horas. Asimismo se ha señalado que los choques emocionales son a menudo responsables de la exacerbación de síntomas. Se ha sugerido que este hecho podría deberse a la interferencia del estrés en la conducción de impulsos en las fibras desmielinizadas.

En definitiva: aumentan las evidencias que relacionan el estrés con las recaídas de la enfermedad si bien no existe en el momento actual, evidencia contundente de que los cambios en la función inmune, inducidos por estrés, tengan efecto alguno, positivo o negativo, sobre la progresión de la enfermedad.

Enfermedad cerebrovascular

Aunque empieza a ser admitido que el estrés psicológico puede constituir un factor de riesgo de patología cerebrovascular, pocos son los estudios que han investigado su posible influencia en el desencadenamiento de un accidente vasculocerebral o ictus. Algunos autores que analizan los factores de riesgo de accidente vascular cerebral incluyen el estrés psicológico entre los mismos:

En un estudio realizado en Göteborg, Suecia, con una cohorte de 7.495 sujetos del sexo masculino, de edades comprendidas entre los 47-55 años, fueron analizados los factores de riesgo de accidente cerebrovascular. Durante un seguimiento medio de 11,8 años, se registraron 230 casos de apoplejía en la muestra de población entera, con la siguiente distribución: a) hemorragia subaracnoidea: 7%; b) hemorragia intracerebral: 13%; c) infarto cerebral: 42%; d) ataques no especificados: 38%. Se encontró que diversos factores presentaron una relación estadísticamente significativa con la apoplejía tales como la hipertensión arterial conocida, el consumo de tabaco, la diabetes, los antecedentes de apoplejía en cualquiera de los padres, la fibrilación auricular, el ataque isquémico transitorio previo, un infarto de miocardio previo, el dolor de pecho inducido por esfuerzo, la claudicación intermitente, el estado civil y el estrés psicológico severo. De todos los tipos de apoplejía, la hemorragia subaracnoidea no relacionó con ninguno de los indicadores y la hemorragia cerebral sólo se relacionó con la tensión arterial alta. El análisis multivarianza puso de manifiesto que la tensión arterial, el tabaco, la fibrilación auricular, el ataque isquémico transitorio, la claudicación intermitente y el estrés psicológico severo fueron factores de riesgo independiente para la apoplejía no hemorrágica (Harmsen, P et al., 1990).

En otro estudio realizado en Belgrado se analizaron los factores de riesgo de apoplejía en personas jóvenes (los adultos jóvenes tienen los mismos factores de

riesgo que la población general, si bien en los mismos se pueden identificar algunos factores más específicos). Se examinó una muestra de 150 pacientes de edades comprendidas entre 20-49 años, que representaba el 26.04% de todos los pacientes ingresados en el Departamento de Urgencias Neurológicas en el curso de un año. Los factores de riesgo encontrados fueron: hipertensión arterial: 47,99%; niveles aterogénicos de HDL y LDL: 14,66%; diabetes: 5,33% (forma juvenil); LES: 3,33%; malformaciones arterio-venosas, aneurisma cerebral e hipoplasia muscular congénita de la carótida y oclusión arterial intracraneal progresiva de múltiples arterias cerebrales de calibre medio o enfermedad de Nishimoto Takeuchi o enfermedad de Moya: 3,99%; valvulopatía, congénita o adquirida: 3.99%; terapia anticoagulante: 2%; alteración del ritmo cardíaco: 2% y estrés psicogénico prolongado: 8,66%. Los autores consignaron como factores subyacentes de los efectos del estrés el aumento de catecolaminas, hipertensión arterial, vasoconstricción, aumento de agregabilidad plaquetaria, cambios en la relación prostaciclina-prostaglandina y en el metabolismo lipídico y de polisacáridos. La patología dominante consignada fue la isquemia cerebrovascular (77,34%) (Jovanovic, Z., 1996).

Pero las investigaciones llevadas a cabo a este respecto ofrecen resultados discordantes, de forma que unos estudios apoyan el papel del estrés como factor desencadenante de ictus y otros lo rechazan.

Estudios que apoyan el papel del estrés como desencadenante de ictus

1. En un estudio con 113 pacientes que sobrevivieron a un ataque de apoplejía y que fueron vistos después de su primer ataque, se registraron los sucesos de vida y dificultades en el año anterior usando una entrevista estandarizada y semiestructurada. Con respecto al grupo control (109 sujetos con edades similares), en los pacientes de apoplejía los sucesos que representaban una amenaza severa a largo plazo fueron significativamente más comunes (en las 52 semanas antes del ataque: 26% vs 13%); por otro lado, los sucesos no amenazantes o que representaban una amenaza a corto plazo fueron menos frecuentes, con una incidencia similar en ambos grupos. La proporción aumentada de sucesos amenazantes era clara a lo largo de todo el año y no solamente en las semanas anteriores al ataque. El número de pacientes que experimentaron eventos severos en los doce meses que siguieron al cuadro vascular cerebral descendió hasta situarse en los niveles hallados en el grupo de control. En los pacientes con y sin sucesos antes del ataque se encontraron otros factores de riesgo, si bien curiosamente la hipertensión resultó ser menos común en los pacientes que habían experimentado un ataque severo. Así pues, este estudio apoya la influencia de los sucesos de vida severos como determinantes de apoplejía (House, A et al., 1990).

2. Kadojic, D et al. (1999), en un grupo de 120 croatas damnificados de la guerra con Servia, con síntomas del síndrome de estrés postraumático (PTSD) y alteraciones de adaptación estudiaron, por un lado, la posible influencia de factores psicológicos y socio-económicos en la incidencia y características de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV) y, por otro, la influencia del estrés prolongado en la hemodinámica cerebral. En el grupo de personas con experiencia traumática durante la guerra, la proporción de hipertensión arterial, hiperlipemia y obesidad fue significativamente más alta, en especial entre los más jóvenes, que en un grupo de control de ciudadanos croatas que no habían tenido experiencias psíquicas traumáticas. El riesgo total de accidente cerebrovascular agudo resultó superior en el grupo de personas afectadas de estrés crónico. Desde el punto de vista hemodinámico estudiaron asimismo, la velocidad del flujo sanguíneo y varios parámetros del análisis de frecuencia espectral por sonografía doppler transcraneal. En el grupo de sujetos con estrés crónico se evidenciaron mayor número de cambios hemodinámicos que en el grupo de control, con un número de vasoespasmos significativamente mayor, probablemente por un predominio de la estimulación del SNS sobre los vasos sanguíneos cerebrales. La perturbación del flujo fue relativamente más frecuente en los sujetos de mayor edad. Los autores sugieren que en los sujetos expuestos a estrés crónico está incrementado el riesgo de accidente cerebrovascular agudo.

3. Partiendo de la base de que una exagerada reactividad cardiovascular al estrés se asocia con aterosclerosis e hipertensión, conocidos factores de riesgo de accidente cerebrovascular, Everson, SA et al. (2001) evaluaron el impacto de la reactividad de la presión arterial al estrés sobre la incidencia de ictus, en una muestra de población finlandesa integrada por 2.303 personas del sexo masculino y de mediana edad, participantes en el estudio de los factores de riesgo de enfermedad isquémica cardíaca (*Kuopio Ischemic Heart Disease*). Los resultados mostraron que en los sujetos con mayor reactividad de la presión sistólica al estrés, el riesgo de cualquier tipo de ictus, en general, y del ictus hemorrágico, en particular, era superior al de los sujetos menos reactivos al estrés (72% y 87%, respectivamente). La valoración conjunta de otros factores psicosociales, como el nivel de educación, mostró que los más reactivos al estrés pero con un nivel más bajo de educación tenían un riesgo de ictus tres veces superior al de aquellos con similar reactividad al estrés y mayor nivel de educación. Los autores concluyen indicando que la reactividad simpática al estrés puede ser un factor importante de ictus, en especial de tipo isquémico, y que un bajo nivel socio-económico confiere un riesgo añadido. En línea con este estudio, datos recientes procedentes de una investigación con adultos de edades comprendidas entre 55-81 años sin patología médica relevante, neurológica y psiquiátrica en que fue evaluada la reactividad cardiovascular a tres estresores mentales, ponen de manifiesto que una mayor reactividad de la presión arterial

inducida por estrés se asociaba con un aumento de enfermedad cerebrovascular silente puesta de manifiesto por RMN con independencia de los niveles basales de presión arterial (Waldstein, SR et al., 2004).

4. Lusic, I. et al. (1999) llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre la incidencia del ictus en la región de Dalmacia Media (Split) durante la guerra en la República de Croacia (1991-1995). La incidencia de ictus durante la guerra de Croacia fue ligeramente superior, si bien no resultó ser significativamente superior a la de los años de la preguerra. Sin embargo, al analizar los diferentes tipos de ictus (isquémico, hemorrágico), se encontró un número significativamente mayor de pacientes con hemorragia intracerebral tanto en valores absolutos como relativos: así el número de ictus hemorrágico registrado durante el período 1986-1990 fue de 461 casos, en tanto que durante el período de guerra fue de 651 casos. Los autores atribuyen este hecho, en primer lugar, a la probable influencia del estrés psicológico y emocional de los sucesos de la guerra (pérdida de familiares y de posesiones, desplazamientos, incertidumbre sobre el futuro) sobre todo en el grupo de personas con algún factor de riesgo de accidente cerebrovascular, como la hipertensión; y, en segundo lugar, a un empeoramiento lógico de las medidas de prevención primaria y secundaria de ictus (carencia de medicamentos hipotensores, dieta inadecuada, dificultades en la atención médica básica, etc).

5. Lammie, GA et al. (2000) describen un caso de hemorragia intracerebral primaria de evolución fatal ocurrida en el contexto de un trastorno emocional súbito. Basándose en los hallazgos de la necropsia, los autores proponen que la brusca elevación de la presión arterial y/o flujo sanguíneo cerebral, inducidos por el estrés emocional, mediaron en la necrosis fibrinoide y ruptura de pequeños vasos sanguíneos.

6. Truelsen, T et al. (2003) analizaron la asociación entre frecuencia de estrés autoinformado e intensidad y riesgo de ictus en una muestra de 5.064 hombres y 6.970 mujeres participantes en el *Copenhagen City Herat Study*, estudio prospectivo observacional iniciado en 1976. Los autores llevaron a cabo el análisis tras un seguimiento medio de 13 años, período durante el cual se produjeron 929 ictus de los que el 22% (207 pacientes) fallecieron dentro de los 28 días de iniciarse los síntomas. Los resultados evidenciaron que los pacientes con estrés alto tenían un riesgo casi el doble de ictus fatal en comparación con los que no informaron de estrés, si bien no encontraron ninguna relación significativa entre estrés e ictus no fatal. Los autores concluyen que, si bien el estrés elevado se asoció con riesgo alto de ictus fatal, los datos del estudio no proporcionan una evidencia fuerte de que el estrés autoinformado sea un factor de riesgo independiente de ictus.

Estudios que cuestionan el papel del estrés como desencadenante de ictus

1. Macko, RF. et al. (1996) analizaron el papel de la infección/inflamación y del estrés psicológico reciente (medido con escalas de eventos de vida estresantes y afecto negativo) como posibles factores precipitantes de infarto cerebral. Utilizaron tres muestras de sujetos: 37 afectados de infarto cerebral agudo; 47 sujetos de control de la comunidad y 34 hospitalizados con problemas neurológicos distintos a enfermedad cerebrovascular. Encontraron que en el grupo de apoplejía, la infección/inflamación era significativamente más alta, precediendo en una semana al ataque comparado con los sujetos de control o con los otros pacientes neurológicos. El tipo de infección más común fueron afecciones del tracto respiratorio superior. Respecto al estrés, no encontraron diferencias significativas entre los afectados de apoplejía y el grupo control respecto a sucesos estresantes y afecto negativo dentro del primer mes y primera semana respectivamente. Por lo tanto, este estudio defiende, por un lado, los procesos infecciosos/inflamatorios, febriles o no febriles, como factor de riesgo de infarto cerebral y, por otro, niega el papel del estrés psicológico reciente como factor de predisposición de aquél.

2. Peris, A. et al. (1997) en un estudio caso-control, evaluaron el papel del estrés psicosocial sufrido en los dos años previos al ataque cerebral como posible factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular aguda en ciento cincuenta y un pacientes ingresados por un cuadro vascular cerebral agudo. No se encontró ninguna relación entre estrés psicosocial y riesgo de trastornos vasculocerebrales.

Un estudio llevado a cabo por Yu, PH et al., (1998) implica al formaldehído formado *in vivo* a partir de la adrenalina, como factor de riesgo potencial de angiopatía relacionado con el estrés y por lo tanto como factor potencial de trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares. La secuencia propuesta sería la siguiente: la adrenalina, cuya secreción estaría realzada por el estrés, por acción de la monoaminooxidasa (MAO) se convertiría en metilamina por desaminación. Este producto puede ser nuevamente desaminado por la aminooxidasa semicarbazida sensible (SSAO) y convertirse en formaldehído (producto tóxico), peróxido de hidrógeno y amoníaco. La enzima SSAO se localiza en los músculos lisos vasculares, riñón, retina, tejidos cartilaginosos y circulando por la sangre. Los autores consideran posible que el estímulo del estrés crónico sobre la secreción de adrenalina pudiera aumentar los niveles circulantes de formaldehído, el cual puede estar involucrado en la iniciación de lesión endotelial y subsecuente angiopatía, ya que las células endoteliales son bastante sensibles al formaldehído, mientras que, por el contrario, son relativamente resistentes al peróxido de hidrógeno.

Otro estudio experimental con pacientes afectados de lesión cerebral focal (treinta y tres de causa traumática, veintisiete de causa vascular y catorce por

hipoxia) muestra que la aplicación de pruebas de estrés mental (cálculo aritmético) tiene un efecto diferencial en la reactividad al estrés (determinada por registro de la frecuencia cardíaca y la conductancia cutánea), que dependería de la etiología y localización hemisférica de la lesión: en los pacientes con lesión focal traumática o vascular, localizada en el hemisferio cerebral derecho, la reactividad al estrés resultó ser significativamente menor que en los pacientes con lesión de localización izquierda (Anderssons, S y Finset, A., 1998).

Estrés psicológico como factor pronóstico en el ictus isquémico

Diversos estudios realizados con animales y humanos sugieren que el estrés puede influir en el pronóstico de los accidentes vasculares isquémicos.

1. Sugo, N et al. (2002) sometieron a ratones a una situación de estrés social o inyecciones de corticosterona durante siete días. Al concluir este período se les entrenó en una tarea de evitación pasiva y posteriormente se les ocluyó la arteria cerebral media durante una hora. En ambos casos, el tamaño del infarto originado por la oclusión arterial transitoria fue mayor respecto a los ratones no estresados disminuyendo, asimismo, la retención de la tarea de evitación pasiva, manifestación de déficit. Es decir, la exposición previa a estrés social aumentó el tamaño del infarto y exacerbó el déficit cognitivo asociados a la isquemia cerebral transitoria. Los autores sugieren que la corticosterona podría incrementar la muerte neuronal inducida por la isquemia, en efecto mediado por los receptores de los glucocorticoides.

2. Madrigal, JL et al. (2003) estudiaron en ratas, a las que provocaron una oclusión de la arteria cerebral media, los efectos sobre el tamaño del infarto cerebral de un estrés de inmovilización subagudo y crónico aplicado 24 horas antes de la oclusión. El estrés subagudo originó un aumento del tamaño del infarto, en tanto que el estrés crónico produjo una disminución del mismo. En el primer caso disminuyó la expresión de transportadores del glutamato, mientras que en el segundo se incrementó. Los autores indican que el patrón de estrés es un factor determinante del resultado de un ictus y que en este efecto está involucrado un cambio en la expresión de transportadores de glutamato en el cerebro que puede afectar a la liberación de dicho aminoácido después del ictus.

3. Un estudio con ratas llevado a cabo por Caso, JR et al. (2006) pone de manifiesto que, tras ser sometidas a un estrés de inmovilización, el aumento de expresión y liberación del TNF-α tras el estrés, puede ser el responsable, al menos en parte, del empeoramiento del infarto provocado por la oclusión de la arteria cerebral media.

4. May, M et al. (2002), en un estudio observacional prospectivo con una muestra de 2.201 hombres de mediana edad, analizaron si la tensión psicológica suponía un riesgo incrementado de ictus isquémico y de accidente vascular isquémico transitorio. Los autores concluyen que la tensión psicológica es un factor predictivo de ictus isquémico mortal, pero no de ictus isquémico no mortal o accidente vascular transitorio.

5. Witte, DR et al. (2000) informan de los resultados de un estudio longitudinal sobre mortalidad por infarto de miocardio e ictus el mismo día en que Holanda fue eliminada en el campeonato de Europa de fútbol, comparándolo con el índice de mortalidad cinco días antes y cinco días después del evento y en similar período de los años anterior y posterior al mismo. Los resultados muestran un incremento de mortalidad en hombres, pero no en mujeres, el día de la eliminación de equipo, achacado al estrés provocado por el incidente deportivo.

6. Carney, RM & Freedlank KE (2002), que llevaron a cabo un seguimiento durante 14 años de 2.100 adultos del sexo masculino para analizar la posible influencia de problemas psicológicos en el pronóstico del ictus, muestran que los que sufrían depresión o ansiedad eran tres veces más propensos a sufrir ictus mortal que los que no presentaban estos trastornos; estos autores confirman los datos del estudio anteriormente consignado; es decir, ansiedad y depresión no mostraron vinculación alguna con los ataques isquémicos transitorios. Las razones aducidas por los autores para explicar estos hallazgos implican al sistema nervioso autónomo, a través de sus efectos sobre el corazón y los vasos sanguíneos (aumento de frecuencia cardíaca y vasoconstricción), así como al hecho de que las personas con depresión son más propensas a abandonar los tratamientos hipotensores.

7. Finalmente, datos procedentes del *Copenhagen City Herat Study* que incluye un total de 5.064 hombres y 6.970 mujeres, en que se analiza la asociación entre frecuencia de estrés autoinformado y riesgo e intensidad de ictus, ponen de manifiesto que los sujetos con estrés elevado muestran un riesgo casi el doble de ictus fatal respecto de los sujetos sin estrés autoinformado. No se encontró una relación significativa respecto al ictus no fatal. Por otro lado, las personas con más estrés era más probable que tuvieran un perfil de factores de riesgo adversos. Sin embargo, no se encontró suficiente evidencia para apoyar el argumento de que el estrés autoinformado constituye un factor independiente de riesgo de ictus (Truelsen, T et al., 2003).

Partiendo de la base de que el protooncogen **bcl-2** promueve la supervivencia de las células y protege contra la necrosis celular en muchos trastornos neurodegenerativos, incluyendo el ictus, DeVries, AC et al (2001) llevaron a cabo

un estudio experimental con ratones normales a los que sometieron a un estímulo social crónico agresivo (factor estresante) y les indujeron un ictus isquémico por oclusión arterial cerebral, mostrando que los ratones estresados expresaban, aproximadamente, un 70% menos de mRNA-**bcl-2** que los ratones no estresados después de la isquemia. *[El protooncogen bcl-2 es un regulador clave de la apoptosis ubicado en la cara citoplasmática de la membrana mitocondrial externa, del retículo endoplásmico y en la envoltura nuclear, que promueve la supervivencia celular por inhibición de adaptadores necesarios para la activación de las proteasas (caspasas), que son responsables de destruir las células].*

Por un lado, el tamaño del infarto era mayor en los estresados que en ratones transgénicos que expresan constitucionalmente un incremento neuronal de la expresión de **bcl-2** y, por otro, altas concentraciones de corticosterona correlacionaron con un mayor tamaño del infarto en los ratones normales, pero no en los transgénicos **bcl-2**. De esta forma, una situación estresante previa a un ictus podría comprometer los mecanismos de neuroprotección frente al daño neuronal.

Ictus e hiperhomocisteína

Diversos estudios apoyan la tesis de que niveles elevados de homocisteína están relacionados con enfermedad vascular obstructiva, constituyendo un factor de riesgo independiente de infarto cerebral. Al tratar de estrés y aterosclerosis ya hacíamos referencia a una investigación dirigida por Stoney, CM en que se ponía de manifiesto una relación entre niveles sanguíneos de homocisteína y estrés psicológico, lo que nos llevaría a poder relacionar, al menos teóricamente, estrés, hiperhomocisteína e ictus, en especial de tipo isquémico [de un total de 1.039 pacientes con ictus, los niveles de homocisteína sérica eran significativamente más elevados en 909 con eventos cerebrovasculares isquémicos que en 130 pacientes con hemorragia intracerebral (Boysen, G et al., 2003)], ya que algunos autores informan de los efectos neurotóxicos de la homocisteína al estimular el receptor NMDA, efecto potenciado por la glicina, lo que permite una excesiva entrada de calcio en la célula que causaría su muerte (Lipton, SA, et al. 1997).

Un estudio longitudinal reciente efectuado con 1.039 pacientes de ictus pone de manifiesto que el nivel de homocisteína de los 105 pacientes que, durante el período de seguimiento, experimentaron un ictus recurrente fue significativamente mayor que el de los que no presentaron recurrencia, de forma que podía considerarse la homocisteína como una variable independiente de ictus por cada incremento de 10 micromol/L en los 15 meses posteriores (Boysen, G et al., 2003).

Otros factores psicológicos relacionados con el ictus

Personalidad de tipo A

Aunque parece estar bien establecida la relación entre el patrón de conducta de tipo A y la cardiopatía isquémica, no está tan clara su posible influencia en la enfermedad cerebrovascular, si bien son escasos los trabajos existentes en este sentido. Kim, JS et al. (1998), que estudiaron 224 pacientes con ictus a los que aplicaron el cuestionario de Eysenck y Fulker, encuentran una asociación entre puntuación alta en la subescala de Tensión e infarto cerebral por afectación de un vaso grande pero no con el infarto lacunar o con los ictus por hemorragia cerebral. Everson, SA et al. (1999) en un estudio poblacional longitudinal de factores de riesgo de enfermedad isquémica cardíaca en Finlandia (*Kuopio Ischemic Heart Disease*), con una muestra de 2.074 hombres de mediana edad, encontraron una asociación entre altos niveles de expresión de ira e incidencia de ictus, de forma que su riesgo de sufrir un ictus era dos veces mayor al de los que informaron de bajos niveles de expresión de ira, si bien un análisis adicional mostró que esta asociación sólo era evidente en los que tenían historia de cardiopatía isquémica. Williams, JE et al. (2002) en un estudio con 13.851 personas de ambos sexos y de raza blanca y de color, (continuación del estudio ARIC - *Atherosclerosis Risk in Communities*), encuentran que el rasgo de ira se asoció a un incremento del riesgo de ictus entre los participantes de edades inferiores a 60 años, siendo un factor añadido altos niveles de HDL-colesterol. Fernández-Concepción, O et al. (2002), que evaluaron en 88 pacientes con infarto cerebral documentado clínicamente y estudios de imagen la posible relación entre el accidente vascular cerebral y la existencia previa de eventos estresantes (según el cuestionario de sucesos de la vida de Colmes y Rahe) y el patrón de conducta de tipo A, llegan a la conclusión de que el infarto cerebral se asocia individualmente con la personalidad de tipo A, mientras que los eventos estresantes estaban involucrados en el infarto cerebral de pacientes hipertensos y con personalidad de tipo A.

Ictus y estilo de coping

Anders, I et al. (2000), que han estudiado la adaptación al estrés como un factor para la prevención del ictus, señalan que una conducta de evitación y escapismo y también un *coping* de compensación (comer, ir de compras, etc.) y abuso de narcóticos suponen un riesgo incrementado de ictus.

Por otra parte, el hematocrito, el fibrinógeno y la viscosidad plasmática, que influyen en la fluidez de la sangre, son conocidos factores de riesgo de ictus. Su posible relación con el estrés psicológico también ha sido objeto de análisis. Anders, I et al. (2001) investigaron en un total de 6.503 participantes la posible

relación entre el estilo de *coping* y los factores de riesgo señalados anteriormente. Los resultados pusieron de manifiesto que existía una coincidencia entre valores elevados de hematócrito, fibrinógeno y viscosidad sanguínea y mecanismos de *coping* de tipo defensivo y pasivo, y que las personas sin dichos factores de riesgo mostraban un modelo de *coping* activo. Andre-Petersson, L et al. (2001), en un estudio prospectivo con 238 hipertensos, encontraron una relación entre desadaptación al estrés e incidencia de ictus. Los pacientes fueron sometidos a una prueba de estrés mental (tarea palabra-color) y se analizó la conducta específica de adaptación. Durante un período de seguimiento de 13 años, 43 pacientes sufrieron un ictus. Los autores encontraron una asociación entre incidencia de ictus y una mayor dificultad para dominar la prueba, sugiriendo que los hipertensos que no encuentran estrategias adecuadas en situaciones estresantes son vulnerables a los efectos perjudiciales del estrés, lo que conlleva un aumento de riesgo de ictus.

Depresión e ictus

Se ha señalado que la depresión constituye un factor de riesgo de ictus. Un estudio poblacional llevado a cabo por Jonas, BS et al. (2000), con una cohorte de 6.095 personas de ambos sexos, blancos y de color, muestra que la depresión es predictiva de ictus para todos los estratos de la población, si bien para las personas de color el riesgo resultó mayor. Similares resultados muestra un estudio prospectivo de Ohira, T et al. (2001) con una muestra de 901 japoneses de ambos sexos, de una comunidad rural y edades comprendidas entre 40-78 años. Los síntomas depresivos mostraron una relación estadísticamente significativa con el ictus, en general, y con el ictus isquémico, en particular.

Demencias

La demencia es considerada como uno de los principales problemas de salud en los países desarrollados situándose detrás de los accidentes cardiovasculares y el cáncer. Hay que distinguir los siguientes tipos de demencia, que por orden de relevancia son: 1) demencia degenerativa primaria, como la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal, la enfermedad de dic (50%-60%); 2) demencias vasculares (30%-40%); 3) demencias secundarias (15%-20%) y 4) demencias mixtas (10%-15%).

1. Demencia vascular

Las dos causas comunes principales de demencia vascular son, por una parte, los infartos grandes o múltiples infartos pequeños y, por otra, las lesiones isquémicas

de la sustancia blanca. Se ha informado que factores de riesgo para la demencia por infarto son, entre otros, además de los propios de la apoplejía, el consumo alto de alcohol, bajo nivel de educación y el estrés psicológico en vida temprana.

2. Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa, principal causante de demencia, que se caracteriza, desde el punto de vista neuropatológico, por: a) la acumulación de depósitos extracelulares denominados "placas amiloides o seniles"compuestas en su mayor parte por β-amiloide (placas de β-amiloide) y otros constituyentes en menor cantidad, como la ApoE y distintos tipos de proteoglicanos; b) la presencia de degeneraciones neurofibrilares en el interior de las neuronas, constituidas por la proteína *tau* citoesquelética hiperfosforilada (ovillos intracelulares), proteína asociada al microtúbulo, proceso que se inicia en el hipocampo; y c) la pérdida neuronal, principalmente en hipocampo y neocórtex, y, desde el punto de vista clínico, por la pérdida progresiva de la memoria y otras funciones intelectuales *[El β-amiloide es un péptido de 39 a 42 aminoácidos que se origina por la acción de peptidasas sobre la denominada proteína precursora del amiloide (PPA). Según el número de aminoácidos presentes se distinguen dos tipos de β-amiloide: β-amiloide 1-40 y β-amiloide 1-42. La APP es una proteína transmembrana presente en dendritas, cuerpos celulares y axones de las neuronas, sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso, glicosilada en el aparato de Golgi y liberada en la membrana como una proteína transmembrana. Se desconoce su función neuronal. La APP puede seguir una vía metabólica no-amiloidogénica y otra vía amiloidogénica. En esta vía intervienen dos enzimas denominadas β-secretasa y γ-secretasa, que escinden la APP en el N-terminal de la secuencia peptídica Aβ en los compartimentos endosómicos y C-terminal de la secuencia Aβ en la superficie celular, respectivamente. Existen dos tipos de γ-se-cretasa: presenilina-1 y presenilina-2].*

Su etiología y los mecanismos moleculares responsables de su desarrollo continúan siendo desconocidos, si bien actualmente es considerada como una enfermedad de naturaleza multifactorial, en la que influyen factores genéticos y medioambientales que interaccionan entre sí. En un porcentaje escaso de pacientes (1%) la enfermedad se transmite de padres a hijos con un patrón mendeliano autosómico dominante; es la ***forma monogénica*** de la EA que suele presentarse antes de los sesenta años. Se conocen tres mutaciones genéticas como causantes de esta forma de EA: mutación en el gen de la presenilina 1 (PSEN1), localizado en el cromosoma 21, y que es el origen de la gran mayoría de los casos de EA monogénica, y mutación en los genes de la proteína precursora del amiloide (APP), localizado en el cromosoma 14 y de la presenilina 2 (PSEN2), localizado en el cromosoma 1, con una incidencia escasa como causantes de la enfermedad. La

gran mayoría de los casos de EA (99%) son esporádicos o presentan una agregación familiar limitada; es la ***forma esporádica o compleja***, que suele ser de aparición tardía. La causa de esta forma de EA estaría constituida por la combinación de tres factores: genéticos, ambientales y debidos al envejecimiento. Hasta el momento presente se han descrito múltiples genes asociados con la EA compleja pero sólo uno, el ApoE, se repite de manera consistente. No se conoce con exactitud el mecanismo que implica a la ApoE en la patogenia de la EA, si bien numerosos estudios muestran su implicación en la amiloidogénesis, bien actuando como chaperona que facilitaría la agregación del péptido A-β, bien como proteína capaz de capturar el péptido impidiendo su agregación. Otros estudios sugieren que su implicación en la patogenia de esta enfermedad puede ser a través de su interacción con la proteína del citoesqueleto *tau*, principal componente de los ovillos neurofibrilares. Actualmente se sabe que además de la isoforma de ApoE es importante su concentración. Con independencia del mecanismo, todos los indicios apuntan a que la ApoE no causaría la EA sino que su principal acción sería modificar el curso de la misma dependiendo de la forma alélica y de la dosis. *[La apolipoproteína E, un polipéptido de 299 aminoácidos es sintetizado principalmente en el hígado, es uno de los principales constituyentes de las lipoproteínas plasmáticas y tiene un papel fundamental en el metabolismo de las mismas, participando en el transporte celular de los lípidos mediante la interacción de las lipoproteínas con receptores específicos. Actúa como ligando para el receptor de la LDL y para la proteína relacionada con el receptor de la LDL. Se encuentra en los quilomicrones, la VLDL y en la HDL. Su ausencia da origen a la acumulación de lipoproteínas de baja densidad. Se han descrito tres isoformas: ApoE2, ApoE3 y ApoE4, que difieren entre sí en la secuencia de los aminoácidos. Se consideran normales los patrones designados como E2 y E3. Los homocigotos para la ApoE4 tienen mayor afinidad de las VLDL por los receptores hepáticos de LDL, lo que se asocia a una mayor propensión a padecer fenómenos de aterosclerosis. En el cerebro son los astrocitos y la microglia las principales células productoras de ApoE, jugando un importante papel en la regeneración neuronal; las células liberan ApoE al medio para poder captar los lípidos y el colesterol procedentes de las membranas neuronales dañadas por un trauma; al parecer las neuronas del cerebro humano también producen ApoE. Se ha señalado que la ApoE puede actuar protegiendo a las neuronas del daño oxidativo propio del envejecimiento, si bien la ApoE4 lo ejercería de una manera menos eficiente. Asimismo, se cree que la ApoE desempeña un papel importante en la capacidad de recuperación cerebrovascular. Datos recientes dan cuenta de la asociación entre la isoforma ApoE4 y la enfermedad de Alzheimer como ligando en los receptores basurero (scavenger) expresados en la microglia cerebral. Estudios con PET en pacientes con ApoE4 han puesto de manifiesto una disminución del metabolismo de la glucosa cerebral 20 años antes de la expresión clínica de la EA. Partiendo de la base de que la ApoE4 es más frecuente en pacientes hipertensos y con*

coronariopatía que en controles sanos, Sparks, DL (1997) sugiere la posibilidad de que exista un vínculo entre la EA y el riesgo cardiovascular a través de la ApoE y la formación de radicales libres].

Estudios recientes llevados a cabo por Burgos, JS et al. (2003) aportan nuevos datos sobre los factores de riesgo capaces de activar la enfermedad. Uno de ellos es el virus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) cuya presencia en el cerebro parece estar implicado en el desarrollo de la EA. Su acción se llevaría a cabo a través de su unión con la ApoE (estudios previos han mostrado la interacción de glicoproteínas virales con la ApoE). Es decir, la susceptibilidad a la EA de la ApoE4 se vería reforzada por la presencia del herpesvirus en el cerebro. Precisamente la ApoE es esencial para la llegada del HSV-1 al SNC, ya que estudios experimentales con ratones han puesto de manifiesto que la ausencia del gen ApoE retrasa y hace disminuir significativamente la carga viral en el encéfalo; es decir, la ApoE estaría implicada en la invasión del SNC por el herpesvirus (Burgos, JS et al., 2002); dicha proteína transportaría el virus a través de la sangre facilitando su acceso al SNC. Precisamente la mayor eficacia en este proceso correría a cargo del alelo ε4.

Otro factor de riesgo señalado por F. Valdivieso, director del Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", que dirige la línea de investigación sobre Neuropatología molecular de la enfermedad de Alzheimer, es **el estrés**. Para este autor, el estrés interviene en este proceso a través de dos mecanismos de acción: uno, a través de sus efectos sobre el estrés oxidativo como hemos expuesto anteriormente; y otro, a través de la reactivación del virus del herpes (ver Capítulos 13 y 18).

Según un estudio reciente con ratones llevado a cabo por De Pablos, RM et al. (2006), el estrés puede favorecer la aparición de la EA cuando existe una situación inflamatoria en el cerebro (estudios previos con animales han evidenciado que la inflamación, por sí sola, no altera la corteza prefrontal). Los autores indujeron un proceso inflamatorio mediante una sola inyección de lipopolisacárido (LPS) –potente agente proinflamatorio– en la corteza prefrontal de ratas estresadas y no estresadas. El estrés reforzó los cambios inducidos por la inyección de LPS: activación y proliferación de la microglia con aumento de los niveles de TNF-α y pérdida de astroglia y neuronas. La administración de un inhibidor de la activación del receptor de GC tuvo un efecto protector. Los autores concluyen que los efectos sinérgicos del estrés y la inflamación podría explicar la relación descrita entre estrés y algunas patologías neurodegenerativas.

En resumen, para que la enfermedad neurodegenerativa se produzca resulta decisiva la combinación de los siguientes factores: presencia de ApoE4, invasión del herpes virus y refuerzo por el estrés.

Un aspecto interesante de esta enfermedad está constituido por el componente vascular que subyace en su etiopatogenia, de forma que, en la actualidad, no podemos ignorar la disfunción vascular que sufren los cerebros afectados de EA como factor relevante, y en ocasiones determinante, de la expresión y/o progresión fenotípica de la enfermedad. En la actualidad, existen evidencias suficientes para respaldar la importancia de la disfunción cerebrovascular en los procesos neuropatológicos que se producen en la EA, que determinados factores de riesgo vascular como la hipertensión, las cardiopatías o la diabetes pueden aumentar el riesgo de EA y que la asociación de factores de riesgo se pueden constituir como elementos de riesgo añadido para desarrollar un proceso de deterioro cognitivo en los cerebros especialmente predispuestos a sufrir algún tipo de demencia. La sospecha de que alteraciones vasculares pueden contribuir al deterioro de la supervivencia neuronal y de las funciones cognitivas derivan de las siguientes características: a) las alteraciones observadas en la corteza e hipocampo y el ensanchamiento ventricular, consecuencia de la pérdida neuronal selectiva, y el remodelado estructural del cerebro sugieren que tiene que existir afectación del árbol vascular cerebral; b) las alteraciones estructurales del cerebro sugieren que todos los vasos cerebrales de la superficie, los vasos meníngeos y la distribución del riego superficial tienen que experimentar un incremento de la tortuosidad y disposición espacial que provocarían importantes alteraciones reológicas y hemodinámicas en especial en los vasos con mayor grado de ateromatosis y/o arteriosclerosis; 3) el incremento de tortuosidad y de la angulación de los vasos arteriales por las alteraciones estructurales de la superficie cerebral podría generar el incremento de la resistencia vascular con la consiguiente repercusión en la velocidad del flujo sanguíneo y otros parámetros hemodinámicos; 4) la angiopatía amiloidea sugiere, asimismo, alteraciones de los índices de pulsatilidad vascular, de la resistencia al flujo y de las tasas de perfusión; 5) la alteración de la disposición vascular cerebral, de los parámetros hemodinámicos y de las tasas de perfusión puede conducir, lógicamente, a una disminución del aprovechamiento de nutrientes, metabolitos vehiculizados por la sangre y de la oxigenación por parte de las neuronas y células de glía; 6) los cambios anteriormente descritos pueden conducir también a una alteración de la barrera hematoencefálica, con la consiguiente alteración del control de entrada de toxinas y catabolitos potencialmente perjudiciales para las neuronas; 7) la disminución de la nutrición neuronal así como la penetración de toxinas y sustancias extrañas podrían desencadenar procesos neurotóxicos que contribuirían a acelerar el proceso de muerte neuronal.

Entre los factores de riesgo cerebrovascular asociados a la EA hay que citar:

1. Factores de riesgo vascular: enfermedad coronaria, infarto de miocardio, hipertensión arterial, hipotensión arterial, hiperlipemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), diabetes mellitus y arteriosclerosis.

2. Patología microvascular: A) Anomalías morfológicas (rigidez, tortuosidad y ensortijamiento). B) Cambios morfométricos (disminución de la densidad microvascular, alteración de la distribución microvascular, distorsiones intraluminares). C) Alteraciones histológicas (inclusiones membranosas, vacuolización de la membrana basal, depósitos de colágeno, degeneración pericitaria, fibrosis microvascular).
3. Disfunción microvascular.
4. Amiloidogénesis vascular (angiopatía amiloidea, citotoxicidad endotelial).
5. Neurotoxicidad vasoendotelial.
6. Alteración del flujo sanguíneo cerebral.
7. Alteraciones hemodinámicas.
8. Hipoperfusión cerebral.
9. Alteraciones del metabolismo cerebral (fracaso del metabolismo energético).
10. Alteración de la sustancia blanca.
11. Alteración morfofuncional de la barrera hematoencefálica.

Clínicamente, la EA se caracteriza por una demencia que progresa con lentitud. La demencia es una patología mental que se caracteriza por: a) alteraciones de la memoria (que constituyen el primer síntoma), con olvidos en pequeñas cosas de la vida rutinaria del paciente y que, en su evolución, conduce a desorientación espacial, temporal y a hacer preguntas de forma compulsiva; b) alteraciones del lenguaje; y c) alteraciones del juicio y del pensamiento abstracto. Todo ello conduce a un deterioro social y ocupacional del paciente. Factores de riesgo de EA bien establecidos son la edad (el envejecimiento es el principal factor de riesgo) y factores genéticos (historia familiar de demencia, de Parkinson y de síndrome de Down).

Desde el punto de vista neuroquímico la EA se caracteriza por la existencia de: a) degeneración del núcleo basal de Meynert (colinérgico), que tiene como consecuencia un déficit colinérgico en el neocórtex, lo que correlaciona con el deterioro cognitivo; b) prominente pérdida neuronal en el locus cerúleus (noradrenérgico) que conduce a la disminución de la concentración de noradrenalina en el L.C.R y en diversas áreas corticales y subcorticales (para la adrenalina y la dopamina se ha informado de alteraciones similares pero de menor entidad). De ello resultan la depresión y la psicosis que se pueden presentar en esta enfermedad; y c) degeneración del núcleo dorsal del rafe (serotoninérgico) que origina la disminución del contenido de serotonina en L.C.R y neocórtex que correlaciona con sintomatología cognitiva y no cognitiva.

La deficiencia colinérgica es un hallazgo consistente en la EA. La enzima colinoacetiltransferasa (CAT), responsable de la síntesis de acetilcolina, se encuentra, asimismo, disminuida en el núcleo de Meynert y en el hipocampo.

También se ha informado de reducciones significativas de los receptores nicotínicos en corteza e hipocampo si bien, partiendo del hecho de que en el cerebro predominan los receptores muscarínicos, se desconoce el significado exacto de dicha alteración. Otro neurotransmisor que está recibiendo gran atención en la EA es el glutamato. Ya sabemos que este aminoácido, en altas concentraciones, tiene efectos tóxicos sobre las neuronas del hipocampo.

Estrés, hipocampo y enfermedad de Alzheimer

Está demostrado que el estrés origina déficit en la ejecución de la memoria, efecto que puede ser importante en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. La atrofia del hipocampo puede estar relacionada por un lado, con la fisiopatología del estrés y, por otro, con la asociación entre el estrés y los mecanismos neurodegenerativos. Éste es un hecho relevante porque el hipocampo es una estructura que normalmente juega un papel crucial en el almacenamiento de la información en la memoria a largo plazo. Está bien documentado y se ha demostrado experimentalmente en animales y en humanos que los niveles elevados y prolongados de estrés, miedo y activación fisiológica (*arousal*) producen frecuentemente trastornos del aprendizaje y pérdida de memoria de carácter mínimo o de carácter más intenso. La amnesia o la pérdida parcial de la memoria (especialmente memoria espacial) no es raro que siga a un trauma emocional y a estrés severo. Cuando los niveles de estrés y de activación fisiológica se incrementan de manera importante, el aprendizaje y la memoria se deterioran de acuerdo con la clásica curva en forma de U invertida (ver capítulo 3). Estos déficit en la memoria están provocados por disfunciones en la activación del hipocampo y por la secreción de corticosteroides, que puede suprimir la actividad neural asociada con el aprendizaje y la memoria e inducir una atrofia del hipocampo. Los factores de riesgo y predisponentes incluyen una historia de traumas emocionales o daños neurológicos previos que afectan al lóbulo temporal y al hipocampo, la naturaleza repetitiva y prolongada del trauma, diferencias en edad y diferencias individuales en la línea de base de la activación fisiológica y en el nivel de cortisol (Joseph, R, 1999).

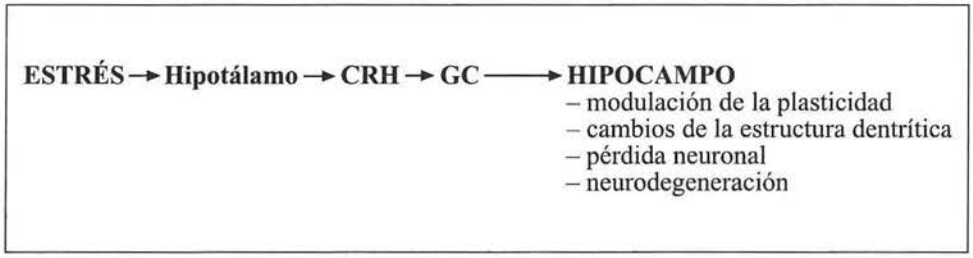


FIGURA 20.3. Resumen de los efectos del estrés sobre el hipocampo

Es decir, en contraste con los efectos inducidos por las catecolaminas que están asociados más probablemente con los recuerdos con carga emocional, relacionados con la amígdala, los GC son capaces de modular la plasticidad sináptica en el hipocampo, alterar la estructura dendrítica y provocar pérdida neuronal en el hipocampo. Por otra parte, el hipocampo envejecido es aparentemente más sensible al estrés y esta vulnerabilidad puede aumentar en la enfermedad de Alzheimer (EA).

Partiendo de la base de que el hipocampo es una estructura fundamental en el aprendizaje y la memoria, de que el mismo es muy sensible a los efectos del estrés (ver Cap. 3), de que existe una alteración de los *inputs* colinérgicos al hipocampo y de que los glucocorticoides tienen un efecto lesivo sobre las neuronas del hipocampo, en efecto mediado por el glutamato, vamos a tratar más en detalle las alteraciones del sistema colinérgico y del glutamato en la EA. Todos los *inputs* procedentes de las neuronas colinérgicas del núcleo de Meynert y de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas procedentes del tronco cerebral pasan al hipocampo a través del córtex entorrinal (por medio de la vía perforante). Recordemos (Capítulo 3) el circuito hipocampal local: las aferentes corticales hacen sinapsis en las células granulares del giro dentado, los cuales proyectan sobre las neuronas piramidales CA3 que, a su vez, lo hacen sobre las neuronas piramidales del subcampo CA1; las conexiones de las células CA1 con el subículo cierran el circuito. Modificaciones de los *inputs* procedentes de la corteza entorrinal y de los sistemas colinérgicos y noradrenérgicos afectarán a este circuito local. En la EA se ha observado degeneración de las neuronas de la corteza entorrinal con presencia de placas y nudos; esto conduce al aislamiento del hipocampo de sus conexiones corticales.

La vía perforante es rica en glutamato. Sabemos que este aminoácido puede ser tóxico para las neuronas, lo que ha sugerido que la pérdida neuronal en la EA podría ser el resultado de una liberación patológica de esta sustancia o de una hipersensibilidad anómala de la neurona al glutamato. En la EA precoz podría existir una sobreproducción de glutamato. La EA al causar degeneración de la vía glutamato que llega al hipocampo puede: a) inducir la pérdida selectiva de neuronas del mismo; b) modificar la densidad de receptores NMDA del glutamato y nicotínicos de la acetilcolina, actuando directamente sobre los mismos.

Se ha especulado con la posibilidad de que experiencias estresantes duraderas pueden contribuir al proceso patológico subyacente en la enfermedad de Alzheimer. Esta idea se basa en el descubrimiento de interleucina 6 (IL-6) inmunorreactiva en las placas de los pacientes con EA; asimismo, en el cerebro de pacientes de EA se han encontrado, por métodos bioquímicos, concentraciones elevadas de IL-6. A la vista de estos hallazgos, el siguiente paso consistió en

averiguar si esta IL-6 se puede encontrar en la placa antes del inicio de los cambios neuríticos o si se restringe a las fases más tardías de la formación de la placa (recordemos que las lesiones características de la EA son la placa senil o neurítica y la degeneración neurofibrilar y que hay dos tipos de placas seniles: las primitivas, difusas o preamiloides, que posiblemente constituyen la fase inicial, y las clásicas o neuríticas que consisten en sustancia amiloide rodeada de una corona de neuritas, engrosadas y distorsionadas, localizadas en los cuerpos celulares, especialmente en hipocampo y corteza de asociación). La presencia de IL-6 fue investigada en pacientes con EA confirmada y en un grupo control sin historia clínica de demencia (Hüll, M et al., 1996). En una proporción significativa de placas se encontró dicha interleucina, pero únicamente en el cerebro de afectados de demencia. Además se observó en placas difusas en una proporción significativamente mayor de lo que cabría esperar de una distribución al azar de IL-6 en todos los tipos de placas. Esta observación sugiere que la aparición de IL-6 puede preceder los cambios neuríticos y que en la transformación de las placas difusas y en el desarrollo de las demencias puede estar involucrado un mecanismo inmunológico. En el envejecimiento normal se han encontrado niveles ligeramente elevados de IL-6. El argumento quedaría completado si tenemos en cuenta que la expresión de IL-6 también es inducible a través de estrés psicológico.

Tomando como punto de partida los efectos del estrés sobre el hipocampo y la memoria, Wilson, RS et al. (2003) llevaron a cabo un estudio con objeto de tratar de establecer una relación entre daño hipocampal y deterioro de la memoria con los datos clínicos y patológicos procedentes del *Religious Orders Study* (ROS, estudio clínico-patológico longitudinal que se está llevando a cabo con monjas, sacerdotes y frailes católicos ancianos en los Estados Unidos). Los participantes en el ROS fueron evaluados clínicamente una vez al año incluyendo la función cognitiva global y específica. Al comienzo de esta investigación, los participantes completaron una medida de tendencia a experimentar *distrés* psicológico, un rasgo de personalidad estable que sirvió como indicador de la susceptibilidad ante estados emocionales negativos a lo largo de la vida. Inicialmente fueron evaluados 939 participantes de los que 797 fueron reevaluados al menos una vez durante el estudio (la media de reevaluaciones por sujeto fue de 5,9 pero en algunos de ellos fue de hasta 9, dado que el estudio ROS se encuentra todavía en curso). El período de seguimiento duró una media de 4,9 años y durante el mismo140 personas desarrollaron EA. De los participantes que fallecieron durante el estudio, más del 90% fueron sometidos al estudio histopatológico de su cerebro, para comprobar la existencia de lesiones características de la enfermedad. El análisis de los datos obtenidos permitió constatar que los participantes con una tendencia alta a padecer *distrés* psicológico tenían un riesgo dos veces superior de padecer EA que los que tenían baja tendencia a padecerlo. La tendencia al *distrés* psicológico se asoció

también a deterioro de la memoria episódica, aunque no de otras áreas cognitivas. Tal asociación elevaba el riesgo hasta 10 veces para aquellos con alta tendencia al *distrés* psicológico, en comparación con los sujetos con baja tendencia al mismo. Un dato que hay que subrayar es que la tendencia al *distrés* psicológico no mostró asociación con las medidas de lesiones patológicas de EA. Los autores concluyen que la tendencia a experimentar *distrés* psicológico es un factor de riesgo para EA, efecto independiente de marcadores histopatológicos de EA tales como las placas y ovillos corticales.

Magri, F et al. (2006) en un estudio con personas mayores sanas y pacientes demenciados ponen de manifiesto que éstos presentaron, respecto a controles jóvenes, mayores niveles de cortisol por la noche y una clara reducción del DHEAS dependiente de la edad y de la enfermedad, en particular en los pacientes con EA, de forma que la proporción cortisol/DHEAS era significativamente mayor en los sujetos mayores sanos y, muy particularmente, en los pacientes demenciados. Asimismo, se evidenció una correlación entre los cambios cuantitativos y cualitativos de la secreción adrenal con la disminución del volumen del hipocampo determinado por RM. Estos hallazgos vienen a sumarse a otras evidencias que otorgan un papel patogénico de las hormonas de estrés en la aparición y progresión de trastornos cognitivos en los sujetos mayores. El consecuente deterioro de las neuronas del hipocampo puede, a su vez, ser el responsable de la activación continuada del eje HPA y de la expresión aumentada de CRH y de vasopresina en el hipotálamo.

Estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* de Green, KN et al. (2006) han mostrado que la administración de cortisol en dosis equivalentes al estrés incrementa la formación de beta-amiloide por incremento de los niveles de la APP y del clivaje enzimático de beta-APP. Adicionalmente los GC aumentaron la acumulación de la proteína tau, indicativo de que esta hormona acelera también el desarrollo de los ovillos neurofibrilares. Estos hallazgos sugieren que los niveles incrementados de GC encontrados en la EA no son únicamente una consecuencia del proceso de la enfermedad sino que juegan un papel central en el desarrollo y progresión de la enfermedad.

Estrés oxidativo y EA

Aumenta la evidencia de que el daño en los lípidos del cerebro, carbohidratos, proteínas y ADN por radicales libres está involucrado en la muerte neuronal en los trastornos neurodegenerativos. El mayor número de estudios ha sido realizado en la EA, donde existe creciente apoyo a la teoría del estrés oxidativo en la patogénesis de la degeneración neuronal.

En el cerebro de enfermos de EA se han puesto de manifiesto las siguientes alteraciones (Markesbery, WR et al., 1999): A) Aumento de peroxidación lipídica, disminución de ácidos grasos poliinsaturados y aumento de hidroxinonenal (aldehído resultante de la oxidación de los ácidos grasos). B) Aumento de oxidación de proteínas y un marcado descenso de enzimas sensibles a la oxidación, glutamina sintetasa y creatincinasa. C) Aumento de DNA oxidado, sobre todo DNA [8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8-OHdG)]. D) Productos de estrés oxidativo en las zonas de degeneración neurofibrilar y en las placas seniles. E) Marcadores de peroxidación lipídica (hidroxinonenal, isoprostanos) en el L.C.R. F) Marcadores de respuesta inflamatoria: complemento, citocinas, reactantes de fase aguda y proteasas. Consideradas en conjunto, estas alteraciones son indicativas de que en la patogénesis de la neurodegeneración de la EA juega un papel importante la acción conjunta del estrés oxidativo y la cascada inflamatoria.

En el capítulo 27 se analiza más detalladamente el estrés oxidativo que es el resultado del desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO, término sinónimo de radicales libres de oxígeno o de sustancias oxidantes, que incluyen todas las especies reactivas) y la capacidad antioxidante de las células. Diversos factores influyen en la susceptibilidad al estrés oxidativo, afectando al estado antioxidante o generando radicales libres de oxígeno. El alcohol, la polución, el tabaco, las radiaciones no ionizantes y el estrés psicológico parecen aumentar el estrés oxidativo, mientras que el ejercicio regular y las dietas ricas en hidratos de carbono parecen aumentar la resistencia al mismo. El alcohol en dosis bajas puede actuar como un antioxidante de las lipoproteínas de baja densidad y, por ello, puede tener propiedades antiateroscleróticas.

Algunas evidencias apoyan el papel del estrés oxidativo en la EA. Lezoualch, F et al. (2000) han mostrado que el CRH tiene un efecto protector de la muerte neuronal oxidativa, efecto que parece estar mediado por un receptor CRH-R1 ya que los antagonistas selectivos y no selectivos de este receptor bloquean el efecto protector del CRH. En la enfermedad de Alzheimer, los niveles de CRH se encuentran disminuidos (Hellig, M et al., 1995). Van Rensburg, SJ et al. (2006) informan de una significativa disminución del estado antioxidante total en veintidós pacientes con EA respecto de controles normales.

Estudios experimentales con ratas Sprague-Dawley macho (Liu, J et al., 1996) han puesto de manifiesto que el estrés de inmovilización induce daño oxidativo en lípidos, proteínas y DNA en el cerebro. Con respecto a ratas control no estresadas, se encontró un significativo aumento en la lipoperoxidación en diversas partes del cerebro: corteza cerebral, cerebelo, hipocampo y mesencéfalo; también se encontró aumentada la oxidación de proteínas en corteza, hipotálamo, estriado y bulbo. Después del estrés se encontró incrementada la afectación oxidativa del DNA

nuclear en todas las regiones del cerebro si bien sólo fue significativa en la corteza. También se encontró un incremento significativo de peroxidación lipídica y oxidación proteica en las mitocondrias que fue superior al hallado en el citosol. En plasma e hígado se hallaron alteraciones similares. Estos datos dan apoyo a la idea de que el estrés produce oxidantes y que el daño oxidativo en el estrés puede contribuir a las enfermedades degenerativas.

Otro estudio con ratas que investigó la influencia de un estrés agudo (frío-inmovilización) en la lipoperoxidación, a través del análisis del contenido de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), conjugados dienos y grupos sulfidrilo, en diversos órganos (cerebro, estómago, hígado y corazón) ha puesto de manifiesto un incremento de peroxidación únicamente en corazón, estómago e hígado. (Kovács, P et al., 1996), si bien Matsumoto, K et al. (1999) muestran que en ratas el estrés psicológico causa daño oxidativo en los lípidos del cerebro a través del refuerzo de la producción de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOs) que, como sabemos, media la producción de óxido nítrico y que drogas como benzodiazepinas o agonistas del receptor 5-HT1_A tienen un efecto protector del daño oxidativo de la membrana producido por el estrés psicológico.

También se ha señalado, por estudios de tejido de hipocampo de ratas y de humanos, que la dehidroepiandrosterona (DHEA) puede proteger a las células del hipocampo del daño producido por estrés oxidativo. El estrés oxidativo puede originar peroxidación lipídica y cambios degenerativos en el hipocampo, área, como sabemos, involucrada en el proceso de la memoria, proceso que resulta especialmente afectado en los enfermos de Alzheimer (Bastianetto, S et al., 1999).

Óxido nítrico y EA

El óxido nítrico parece ser responsable, al menos en parte, de la neurotoxicidad observada en patologías producidas por el estrés y utilizando fármacos que inhiben la producción de este transmisor es posible proteger al cerebro del daño que produce el estrés. Datos experimentales han permitido comprobar que durante el estrés se induce la iNOs. Un estudio con ratas machos adultas mostró que la inmovilización de 6 horas originó un aumento significativo de la actividad calcio-dependiente así como de la expresión de la iNOs en la corteza cerebral; la repetición del estrés dio lugar a una acumulación de NO^{2-} + NO^{3-} (metabolitos de NO) en la corteza cerebral; estos cambios tuvieron lugar paralelamente a la liberación de LDH y al deterioro de la captación de glutamato en los sinaptosomas. Estos datos indican que la sobreproducción sostenida de NO vía iNOs puede ser responsable, al menos en parte, de algunos cambios neurodegenerativos causados por el estrés (R, Olivenza et al., 2000). La iNOs puede ser inducida por glutamato, citocinas o factores de

transcripción: 1. El glutamato es capaz de estimular la síntesis de iNOs en situaciones de isquemia cerebral. El glutamato es liberado rápidamente en situaciones de estrés en diferentes áreas del cerebro, fundamentalmente en corteza e hipocampo. 2. Las citocinas constituyen uno de los principales factores estimuladores de la expresión y actividad de iNOs. En este sentido se ha comprobado que la exposición a estrés eleva los niveles de TNF en la corteza cerebral una hora después del comienzo del mismo. 3. El factor nuclear Kappa B (NF-kappaB) es esencial para la inducción de iNOs ya que su translocación del citoplasma al núcleo celular consigue activar el promotor de dicho gen. Durante las primeras fases de estrés (1 hora) se ha comprobado que existe una translocación al núcleo de dicho factor en la corteza cerebral (Madrigal, JL et al., 2001; 2002). La actividad y la expresión de iNOs de animales sometidos a estrés resultan inhibidos cuando son bloqueados el canal de Ca asociado al receptor NMDA, la enzima convertidora de TNF y la translocación del factor NF-kappaB.

Otros estudios han puesto de manifiesto que: 1) la sobreproducción de NO vía iNOs es responsable, al menos en parte, de la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial causada por estrés y que esta vía puede explicar también el estrés oxidativo encontrado en esta situación. Se ha sugerido que la alteración de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria es un factor importante en la patogénesis de transtornos neurodegenerativos (Madrigal, JL et al., 2001); 2) la expresión de iNOs media el incremento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica inducida por estrés (Madrigal, JL, 2002) y 3) la forma inducible de la ciclooxigenasa (COX-2) que es regulada al alza en situaciones patológicas como ataques epilépticos, isquemia y enfermedades degenerativas, es inducida entre 2-6 horas de un estrés de inmovilización con el consecuente incremento de PGE2; la administración de un inhibidor del NF-kappaB y del receptor NMDA previno estas alteraciones, lo que sugiere que estos factores están implicados en los efectos del estrés sobre la COX-2 (Madrigal, JL et al., 2003).

Enfermedad de Parkinson (EP)

La degeneración de la sustancia negra (*pars compacta*) con presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas que no han desaparecido todavía por completo constituye la marca patológica de la enfermedad de Parkinson, siendo la mayoría de las manifestaciones clínicas una consecuencia de la pérdida resultante de dopamina en el estriado. Aunque sigue sin conocerse la causa primaria, el fallo respiratorio mitocondrial y el estrés oxidativo parecen ser dos factores mayores que contribuyen a la muerte celular en la sustancia negra. También han sido estudiados los factores neurotróficos en relación con la etiología de la EP, entre ellos el BDNF, que se expresa en las neuronas dopaminérgicas de la SNpc y posee un potente

efecto sobre la supervivencia y morfología de las neuronas dopaminérgicas. Howells, DW et al. (2000) informan de una reducción del 70% de la expresión de mRNA BDNF en la SNpc en casos de EP idiopática típica, clínica y neuropatológica, achacado a la reducción de las neuronas dopaminérgicas, si bien las neuronas supervivientes en la EP muestran también una expresión disminuida de dicho factor neurotrófico. En la actualidad se cree que factores ambientales y genéticos podrían constituir los elementos básicos implicados en el origen de la EP.

Las estructuras cerebrales principalmente afectadas en la EP son la sustancia negra (SN), el *locus cerúleus* (LC), el cuerpo estriado (CE), el globo pálido (GP), el núcleo subtalámico y el tálamo que mantienen una rica interconexión entre sí y con la corteza cerebral, núcleos del tronco cerebral y otros núcleos subtalámicos. Hay que destacar la vía nigro-estriada que adquiere un significado especial en el desarrollo de esta enfermedad. Al menos cuatro sistemas neuroquímicos participan en este complejo estructural: dopaminérgico, colinérgico, GABAérgico y glutamatérgico.

La SN, situada en el tegmento mesencefálico, se subdivide en la parte reticular (SNpr) y la parte compacta (SNpc), en la que se encuentran las neuronas pigmentadas que le dan la característica coloración y donde se originan los axones dopaminérgicos que conectan con el CE y el GP. Estos dos núcleos resultan cruciales para la organización del movimiento al constituir vías de relevo dentro de un extenso circuito neuronal.

El CE recibe fibras glutamatérgicas procedentes de las áreas motoras de la neocorteza donde establecen sinapsis glutamatérgicas excitatorias con los receptores inotrópicos del glutamato AMPA y NMDA en las neuronas espinosas GABAérgicas de mediano tamaño. Estas neuronas del CE, a su vez, son el origen de dos vías, una directa y otra indirecta, que conectan al CE con los núcleos interno y externo del GP:

a) La *vía directa,* GABAérgica, que contiene también dinorfina y SP y que expresa receptores dopaminérgicos D1, proyecta directamente del putamen a las neuronas de la parte interna del GP (GPi) y a la SNpr sobre las que ejerce un efecto inhibitorio.

b) La *vía indirecta*, también GABAérgica, que se origina en las neuronas del CE que contienen encefalina y expresan receptores dopaminérgicos D2, exhibe proyecciones inhibitorias GABAérgicas al GPe cuyas neuronas también GABAérgicas proyectan al NST, del cual se originan fibras glutamatérgicas excitatorias al GPi y a la SNpr. Es decir, la vía indirecta produce inhibición del GPe, desinhibición del NST y excitación del GPi y de la SNpr.

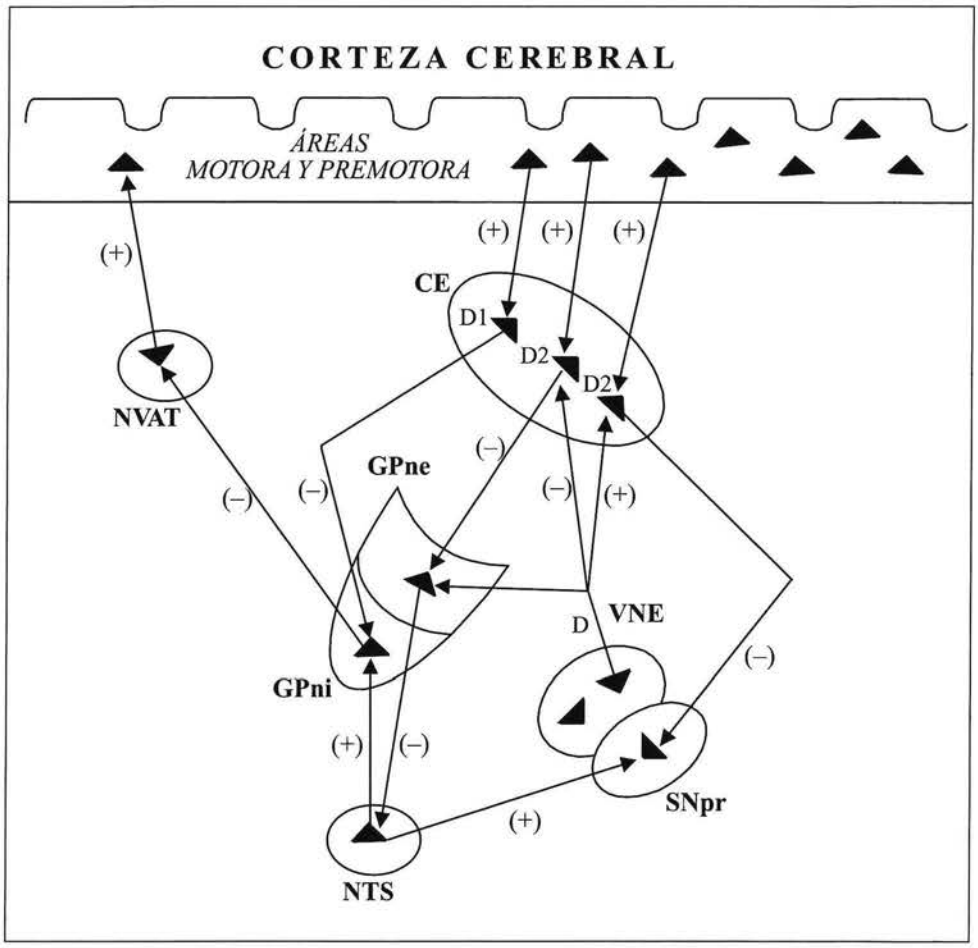


FIGURA 20.4. Esquema de las vías de conexión de las estructuras implicadas en la enfermedad de Parkinson. CE: cuerpo estriado; GPni: núcleo interno del *globus pallidus;* GPne: núcleo externo del *globus pallidus;* SNpc: *pars compacta* de la Sustancia Negra; SNpr: *pars reticularis* de la Sustancia Negra; NVAT: núcleo ventral anterior del tálamo; NST: núcleo subtalámico. VNE = vía nigroestriada. D = dopamina (+) = efecto estimulador (glutamatérgico); (–) = efecto inhibidor (GABAérgico).

Las neuronas GABAérgicas del GPi proyectan al núcleo ventral anterior del tálamo (NVAT) cuyas fibras glutamatérgicas excitatorias tálamo-corticales proyectan a la corteza motora y promotora. El circuito se cierra con el efecto alterno que sobre la actividad eferente de los ganglios basales ejercen los efectos opuestos de impulsos alternos inhibitorios de la vía directa y excitatorios de la vía indirecta que facilitan y suprimen la actividad motora, respectivamente.

La vía nigroestriada dopaminérgica, que se origina en las neuronas pigmentadas de la SNpc, modula el efecto glutamatérgico de la proyección córtico-estriada por medio de un efecto dual sobre las neuronas del CE: excita las neuronas que expresan receptores D1 en la vía directa e inhibe las neuronas que expresan receptores D2 en la vía indirecta.

La constante interacción de los componentes de este complejo circuito neural permite mantener el adecuado equilibrio indispensable para que el movimiento que se genere tenga las características normales, de tal forma que el desequilibrio de cualquiera de sus componentes puede desencadenar trastornos del movimiento.

En la EP la depleción de D origina la desinhibición de las neuronas del CE que expresan receptores dopaminérgicos D2 en la vía indirecta que, a su vez, aumenta la inhibición en el GPe y desinhibición del NST; la hiperactividad en las neuronas glutamatérgicas del NST produce un incremento excitatorio sobre las neuronas del GPi y de la SNpr, lo que inhibe de forma exagerada el NVAT y los núcleos pedúnculo pontinos del tallo cerebral: este desequilibrio origina la sintomatología clínica del parkinsonismo.

Estrés oxidativo y enfermedad de Parkinson

La hipótesis de que los radicales libres y el estrés oxidativo contribuyen a la patogénesis de la EP deriva de datos bioquímicos e histopatológicos evidenciados en tejido de pacientes con EP y se apoya en estudios *in vitro* y experimentales con animales como el modelo de EP inducido por MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina). El MPTP, a través de su metabolito MPP -1-metil-4-fenilpiridina, produce una disfunción mitocondrial que puede por sí misma originar una excesiva formación de radicales libres aunque su interacción con moléculas como el NADH mitocondrial provoca un aumento de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radicales hidroxilo (OH^-).

Por otra parte, la dopamina y las aminas, en general, constituyen la fuente más importante de radicales libres del organismo. La autooxidación de la dopamina da lugar a la producción de semiquinonas que además de ser tóxicas por sí mismas pueden generar radicales libres. Además, en el metabolismo de la dopamina se producen potentes oxidantes celulares como el H_2O_2 y el OH^-. En los estadios iniciales de la EP, el *turnover* aumentado de dopamina junto al efecto añadido del tratamiento con L-DOPA, podría producirse un exceso de H_2O_2, que si no resulta inactivado por el glutatión, como sucede en condiciones normales, puede transformarse en el radical OH^-, originándose así la peroxidación lipídica de la membrana y la muerte celular.

No existen pruebas directas de que el estrés oxidativo sea el responsable de la muerte celular si bien esta hipótesis es apoyada por distintos hallazgos en humanos y en estudios de experimentación animal (A. Disminución: a) de glutatión en la sustancia negra, b) de la glutatión peroxidasa y de los ácidos grasos poliinsaturados en la sustancia negra. B. Aumento: a) de hierro en la sustancia negra, b) de la actividad de la superóxido dismutasa y c) de productos derivados de la peroxidación lipídica).

Estudios previos han puesto de manifiesto que la tetrahidrobiopterina (BH4), cofactor obligado para la síntesis de dopamina (D), puede causar daño oxidativo en las células dopaminérgicas (Choi, HJ et al., 2000) y que la muerte de células dopaminérgicas inducida por BH4 es mediada por la D ya que la toxicidad del BH4 se incrementa de manera proporcional con el contenido celular de dicho neurotransmisor y la depleción de D de las células dopaminérgicas atenúa la toxicidad de BH4 (Chi, HJ et al., 2003). Este efecto tóxico de la BH4, observado *in vitro,* se ha comprobado asimismo *in vivo* (Kim, SW et al., 2003). Por otra parte se ha puesto de manifiesto que la inyección de BH4 en el ventrículo lateral conduce a la degeneración de las terminales dopaminérgicas en el estriado (Kim, ST et al., 2004). Un estudio reciente de Choi, HJ et al. (2005) refuerza el papel de la BH4 en la patogénesis de la EP al demostrar que dicho factor conduce a la inhibición de la actividad de los factores I y IV de la cadena de transporte de electrones y disminución del potencial de membrana mitocondrial. [*La cadena de transporte de electrones donde se produce la respiración mitocondrial o fosforilación oxidativa, que es la principal fuente de energía en moléculas de ATP, se encuentra formada por cinco complejos que se encuentran situados en la membrana interna de la mitocondria: El complejo I, NADH, nucleótido con electrones de alta energía que son transferidos a la ubiquinona o coenzima Q y posteriormente al succinato que es el siguiente paso en la cadena de transporte. Al pasar de un transportador al siguiente, los electrones liberan energía que es utilizada por el complejo I para bombear protones* (H^+) *de la matriz al espacio intermembrana. Esto genera un gradiente transmembrana que termina activando la enzima ATPsintetasa. El complejo II, succinato-ubiquinona reductasa, que transfiere electrones del succinato a la coenzima Q. El complejo III, citocromo bc1, que transporta electrones de la coenzima Q al citocromo c. El complejo IV, citocromo oxidasa, que toma 4 electrones del citocromo c y los transfiere a dos moléculas de* O_2 *para formar* H_2O. *Finalmente, el complejo V, ATPasa, que aprovecha la energía generada por la translocación (bombeo) de protones a través de la membrana en los complejos I, III y IV para sintetizar ATP, que es el objetivo final de todo este mecanismo. La ATPasa puede, a su vez, hidrolizar el ATP para bombear electrones contra gradiente desde el espacio intermembrana hacia la membrana].*

Un estudio reciente de Kim, ST et al. (2005) sugiere que el estrés severo puede tener un papel relevante en la EP en efecto mediado por un mecanismo de estrés oxidativo. Los autores sometieron a roedores a un estrés de inmovilización y encontraron que en respuesta al mismo, tanto la BH4 como la D, con sus correspondientes enzimas de síntesis (GTP ciclohidrolasa I y tirosina hidroxilasa, respectivamente) mostraron un incremento significativo. Junto a estas alteraciones se observó un aumento de la peroxidación lipídica y de enzimas antioxidantes. El aumento de los indicadores de estrés oxidativo resultó abolido por la administración de un inhibidor de la síntesis de BH4. El estrés de inmovilización también produjo la acumulación de neuromelanina y la degeneración del sistema nigro-estriatal. Estos resultados demuestran que el estrés severo puede aumentar el BH4 y la D y causar *in vivo* daño oxidativo en las neuronas dopaminérgicas, lo que sugiere su relevancia en la enfermedad de Parkinson. (*La neuromelanina es un pigmento polimérico complejo resultante del metabolismo de las catecolaminas que se acumula en las neuronas catecolaminérgicas del cerebro humano durante el proceso del envejecimiento. Todavía no se conocen bien la estructura, la vía de formación y la función fisiológica de este polímero, pero su posible intervención en la muerte celular en la enfermedad de Parkinson ha despertado el interés por él. De hecho, la palidez de la sustancia negra parkinsoniana es una de las características patológicas más específicas de este trastorno. Las células dopaminérgicas ricas en neuromelanina parecen ser más vulnerables a la degeneración en pacientes con EP y en primates tratados con MPTP. Se ha comunicado que existe una relación directa entre la pérdida de células de la sustancia negra dopaminérgica y su contenido en neuromelanina, mientras que otro estudio sugiere que la neuromelanina puede ejercer una función protectora dentro de la célula. Según parece la neuromelanina puede tener un papel protector dentro de la célula, ya que puede unirse a una serie de sustancias posiblemente tóxicas como citotoxinas exógenas y metales pesados, e inactivar los radicales libres dañinos. Por otro lado, un aumento del hierro tisular parece potenciar el daño celular de la neuromelanina. Esto es particularmente importante ya que en la EP aumenta el hierro en la sustancia negra. La interacción entre el incremento del hierro tisular y la neuromelanina puede provocar una mayor producción de radicales libres, lo cual da lugar a la pérdida de células dopaminérgicas. La interacción entre el hierro y la neuromelanina dentro de las neuronas dopaminérgicas vulnerables puede ser la causa, al menos en parte, del incremento de los índices del estrés oxidativo que se observa en este trastorno y que puede potenciar la neurodegeneración).*

Factores psicológicos y síntomas parkinsonianos

Se admite que los síntomas de la enfermedad pueden estar influenciados por factores psicológicos siendo, en este sentido, un poderoso factor la relación

familiar. Hay descrito un caso de un paciente de 74 años en que se demostró la influencia perjudicial de la interacción matrimonial en alguno de los síntomas que presentaba dicho sujeto, como la bradicinesia orofacial. En concreto aumentaba la lentitud del movimiento orofacial a continuación de comentarios específicos realizados por la esposa durante una conversación (Griffin, WA et al., 1994).

Diecisiete pacientes con EP que presentaban asimetría sintomática con mayor afectación del lado derecho fueron comparados con 13 pacientes con signos más marcados en el lado izquierdo respecto al grado de ansiedad y depresión. Las puntuaciones medias en la evaluación de depresión, usando una escala de autoevaluación y entrevista semiestructurada, fueron más elevadas en la EP con predominio en el lado izquierdo; este grupo también presentaba significativamente más síntomas de ansiedad. Se encontró una íntima correlación entre ansiedad y síntomas depresivos. La depresión que presentaban los pacientes era "atípica", es decir, se caracterizaba por un grado de anhedonia relativamente pequeño, una percepción negativa del yo y síntomas prominentes de ansiedad. El mejor indicador de los síntomas de depresión y ansiedad fue la medida del soporte social y el estrés, los cuales correlacionaron con la severidad global de la EP (Fleminger, S et al., 1991). Por otro lado, se ha sugerido que la depresión en la EP, que es más frecuente en los enfermos que presentan predominio de la bradicinesia e inestabilidad al andar que en los que presentan temblores como síntoma predominante, puede estar mediada por una disfunción de los sistemas mesocórtico/prefrontal (sistema motivador, de recompensa) y de los sistemas de estrés, ya que tienen mayor disfunción del lóbulo frontal y mayor implicación de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico que pacientes con EP sin depresión.

Urakami, K et al. (1998), basándose en datos experimentales llevados a cabo con ratones, sugieren que la terapia con L-DOPA no es eficaz cuando los síntomas de los pacientes con EP empeoran por estrés. Los autores analizaron la función motora y el metabolismo cerebral de la dopamina (DA) en ratones tratados con N–metil–4–fenil–1,2,3,6–tetrahidropiridina (MPTP), que induce alteraciones motoras similares al Parkinson, tras un estrés de inmersión-inmovilización. Entre los ratones tratados con MPTP y los que además recibieron la aplicación de una solución salina, no se encontraron diferencias en la actividad motora; pero, en cambio, la actividad motora disminuyó significativamente en los ratones tratados con MPTP después del estrés respecto de aquellos que recibieron solución salina. Inmediatamente después del estrés la concentración de DA de los ratones tratados con MPTP fue significativamente menor que la de los animales tratados con solución salina, si bien mejoró a las 24 horas de haber cesado la sesión de estrés. La proporción DOPAC-HVA (metabolitos de la DA)/DA en estriado y corteza fue significativamente mayor en los ratones con MPTP y estrés que en los sometidos a estrés y solución salina debido a los niveles disminuidos de DA y al incremento de

su turnover que los vuelve notablemente acinéticos después del estrés (*Se ha informado del desarrollo de un cuadro neurológico similar al Parkinson en drogadictos tras la ingesta de MPTP. En algunos animales, como primates y cerdos, origina un cuadro de Parkinson por afectación del globus pallidus, importante componente del circuito regulador de la función motora).*

Amnesia global transitoria

Se caracteriza por la presentación de amnesia de carácter súbito, sin manifestaciones neurológicas y con remisión espontánea. Su etiología permanece incierta habiéndose implicado isquemia cerebral, epilepsia y migraña en algunos casos.

Puede ser inducida por estrés psicológico y emocional en un porcentaje cifrado entre 14%-29% de todos los casos (a título de ejemplo citamos el caso de una mujer de 72 años que presentó una amnesia global transitoria después de descubrir que habían robado en su casa). Se ha sugerido que en su desencadenamiento estaría involucrado un trastorno transitorio de un subsistema de memoria específico asociado con estructuras del sistema límbico (Pillmann, F et al., 1998).

Miastenia gravis (MG)

Es un trastorno consecuencia de la producción de autoanticuerpos contra los receptores de la acetilcolina en la placa neuromuscular que resulta en el bloqueo de los efectos del neurotransmisor y en la estimulación de la endocitosis de los receptores por parte de la célula muscular; de esta forma disminuye su capacidad para trasmitir la señal de la contracción. Desde el punto de vista clínico existe fatigabilidad anormal del músculo esquelético siendo los síntomas dependientes de la zona afectada (diplopia transitoria, ptosis palpebral, parálisis bulbar o de los músculos respiratorios). Los síntomas empeoran con el ejercicio y mejoran con el descanso. Los anticuerpos están presentes en un 80%-90% de los pacientes en la forma generalizada de la enfermedad. Aproximadamente un 80% de los casos se asocia con alteraciones patológicas del timo (inflamatorias o neoplásicas): en las timitis tiene lugar una reacción inmune clásica que involucra al receptor Ach-R de las células mioides que actuaría como el antígeno desencadenante; en esta forma son fundamentales los factores genéticos; en el caso de tumores tímicos se expresan neurofilamentos anormales que comparten epítopos con los Ach-R y otros auto-antígenos diana y pueden desencadenar autoantígenos específicos.

La producción de anticuerpos es mediada por citocinas producidas por células CD4+ y CD8+ helper (Th); también la IL-4 relacionada con las células Th2 es

importante para la producción del anticuerpo antiACh-R. La IL-6 y la IL-10 tienen efectos similares. El IFN-γ de Th1 es importante induciendo maduración de la célula B y ayudando a la producción de anticuerpos antiACh-R.

En la miastenia gravis animal experimental (MGAE), los estudios de cinética de citocinas ponen de manifiesto que en el comienzo de la enfermedad la citocina más tempranamente implicada es el IFN-γ y que es, probablemente, uno de los factores que inicia el desencadenamiento de la enfermedad, siendo la IL-4, por otro lado, la principal responsable de la progresión y persistencia de la enfermedad. Otras citocinas como la IL-2, TNF-α y TNF-β parecen estar involucradas en el desarrollo de la MGAE y MG probablemente actuando en concierto con otras citocinas. La asociación entre MG y otras enfermedades autoinmunes es bien conocida, especialmente con la enfermedad de Graves; también se ha informado de asociación con polimiositis.

MG y estrés

En la miastenia gravis, como en otras enfermedades, es obvia la dificultad para poder relacionar de forma clara y rigurosa la posible relación entre estrés y desencadenamiento de la enfermedad. Pero existe alguna evidencia, en este sentido, respecto al estrés emocional.

De un grupo de 46 pacientes hospitalizados con MG, en el momento del diagnóstico el 35% expresaron una conexión entre factores de estrés psicosocial y el comienzo de la enfermedad. Entre estos pacientes y los que no apuntaron factores psicosociales no se encontraron diferencias significativas en el tipo y severidad de la enfermedad, pero sí, en cambio, en las variables psicológicas, Así, los pacientes que atribuyeron su enfermedad a factores psicosociales demostraron ser más depresivos, inseguros y excitables en el momento del diagnóstico, sobre todo en el sexo femenino. Cuando posteriormente se estudiaron, en dichos pacientes, las mismas variables de personalidad y de técnicas de *coping* se encontraron signos de estabilización psicológica, pareciendo menos deprimidos. Es decir, los pacientes con explicación psicosocial para su enfermedad parecen más vulnerables en la fase temprana de la enfermedad, estableciendo técnicas de *coping* emocional para alcanzar su estabilidad (Knieling, J et al., 1995).

En otros estudios con 51 pacientes de MG, Magni, G. et al (1989) investigaron la relevancia de eventos de vida estresante respecto al curso de la enfermedad. Se evaluaron los síntomas de MG dos veces a cada paciente con intervalo de un año y los sucesos estresantes de la vida durante los 12 meses precedentes en cada una de las evaluaciones de MG. Del resultado de la evaluación física se formaron tres

grupos: grupo I, formado por los pacientes que experimentaron mejoría (n = 16); grupo II, constituido por los pacientes que empeoraron (n = 6), y grupo III, formado por los pacientes que no experimentaron ninguna modificación en su estado (n = 29), es decir, que no mejoraron. Durante el año intervaloración, los sucesos estresantes presentaron una incidencia significativamente menor en los pacientes del grupo I respecto a los del grupo III. Esto sugiere la posibilidad de que los sucesos estresantes puedan tener alguna influencia en la ausencia de mejoría de los pacientes con MG.

Un aspecto interesante en la relación MG-estrés viene dada por la posible influencia del estrés sobre la farmacocinética de medicamentos utilizados en el tratamiento de la MG, como la piridostigmina. Esta sustancia tiene un efecto inhibidor de la acetilcolinesterasa que, debido a la presencia de un amonio cuaternario en su molécula, no puede atravesar la barrera hematoencefálica; de ahí que sus acciones sean principalmente periféricas. Durante la Guerra del Golfo Pérsico en que dicha sustancia se utilizó como pretratamiento para prevenir los efectos tóxicos de productos utilizados en la guerra química (como órgano-fosforados), se observó, sorprendentemente, que durante su administración existían determinados síntomas relacionados con el SNC pero que este efecto no era causado por un incremento en la absorción o por una disminución de su eliminación (Friedman, A et al., 1996). Estudios previos con animales habían demostrado que el estrés producía una ruptura de la barrera hematoencefálica, de forma que la utilización de piridostigmina en ratones podía afectar a determinadas funciones controladas por el sistema nervioso central al atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar así las estructuras cerebrales. Según estos datos los pacientes de MG en tratamiento con anticolinesterásicos, con un amonio cuaternario en su estructura, y bajo situaciones de estrés, podrían experimentar sintomatología derivada de la acción de la medicación sobre el SNC como desincronización del EEG, activación generalizada y aumento de la vigilia.

Finalmente, se ha informado que la psicoterapia puede tener una influencia positiva sobre el curso de la miastenia gravis.

Esclerosis lateral amioatrófica (ELA)

Muy poco se conoce de la posible relación entre estrés y ELA ya que son escasos los trabajos existentes a este respecto y los pocos estudios realizados en este sentido no analizan el estrés en particular sino los estados psicológicos en general (entre los que lógicamente se incluye el estrés). Así, en una muestra de 144 pacientes de ELA (McDonald, ER et al., 1994) se examinó la relación entre estado psicológico y supervivencia de la enfermedad, partiendo de la hipótesis de que la

tensión psicológica se asocia con mayor mortalidad y disminución del tiempo de supervivencia. Los resultados de este estudio fueron que un porcentaje significativamente mayor de pacientes incluidos en el denominado grupo de "bajo estado psicológico" (equivalente al estado de tensión psicológica) falleció durante los tres años y medio que duró el seguimiento respecto al grupo de "alto estado psicológico" (equivalente a bienestar psicológico): 82% vs 32%. Las curvas de supervivencia fueron diferentes: los pacientes con tensión psicológica tenían un riesgo de mortalidad y una probabilidad de muerte mayores, en cualquier período de tiempo considerado, que los que tenían bienestar psicológico.

Dos estudios recientes, uno financiado con capital privado (Haley, RW et al., 2003) y otro financiado por el Gobierno Federal de los EEUU (Horner, RD et al., 2003), informan de una incidencia de ELA por encima del promedio en veteranos de la guerra del Golfo Pérsico. Estos estudios muestran que en los veteranos de guerra que estuvieron estacionados cuando menos por espacio de un mes en la zona operativa (Arabia Saudíta, Kuwait y demás emiratos árabes, Turquía o cerca del Mar Rojo) y tomaron parte activa en la guerra entre el 2 de agosto de 1990 y el 31 de julio de 1991, el riesgo de tener ELA es el doble en comparación con el personal militar estadounidense que no fue desplegado.

Haley registró los casos de ELA entre 1991 y 1998 de veteranos jóvenes de la guerra del Golfo Pérsico. Durante los ocho años posteriores a la guerra, 20 casos de ELA se confirmaron entre 690.000 veteranos de los que diecisiete fueron diagnosticados antes de los 45 años de edad. La incidencia fue de 0,94 veces lo esperado en el período comprendido entre 1991-1994; 2,27 veces lo esperado entre 1995-1998 y, finalmente, 3,19 veces lo esperado en 1998. Este aumento en la incidencia de ELA observada hizo pensar en la existencia de factores medioambientales relacionados con la guerra como desencadenantes.

Horner también muestra que el personal militar desplegado en la región del Golfo Pérsico durante el período que duró la contienda (del 2 de agosto de 1990 al 31 de julio de 1991) experimentó un riesgo post-bélico mayor de ELA que los que no fueron desplegados. La probabilidad de padecer la enfermedad entre los veteranos fue de 6,7 casos por millón, mientras que en los militares que sirvieron en esa época pero no en la zona del conflicto, la probabilidad es de 3,5 por millón. En este estudio, los autores encontraron niveles de riesgo diferente en los diversos sectores militares desplegados de tal forma que el mayor riesgo fue para las fuerzas Aéreas y el Ejército (2,68 y 2,04 veces, respectivamente, el valor esperado respecto al personal no desplegado).

Además de la mayor incidencia de ELA en los veteranos de guerra, ambos estudios muestran una mayor incidencia entre la segunda y la tercera década de la

vida, haciendo pensar en la posibilidad de un agente ambiental como responsable del desencadenamiento de la enfermedad ya que la ELA ocurre típicamente en la 5ª década de la vida. Harati, Y, uno de los participantes en el estudio encabezado por Horner, llegó a especular con la posibilidad de que el estrés de la guerra o el estrés del entrenamiento militar estuviera implicado como factor desencadenante.

Datos de otros estudio reciente muestran los resultados de una investigación efectuada por Weisskopf, MG et al. (2005) en que se analizaron los fallecimientos ocurridos entre 1989 y 1998 sobre un total de 400.000 veteranos norteamericanos que habían participado en alguna de las dos guerras mundiales, en la guerra de Corea o en la guerra de Vietnam. La investigación de este epidemiólogo descubrió que 273 veteranos habían padecido ELA frente a 63 civiles de un segmento equivalente de población. También se pudo determinar que los veteranos que habían participado a lo largo de su vida en más de una experiencia bélica mostraron un riesgo doblemente mayor que los otros veteranos. Finalmente, se puso de manifiesto que el riesgo de padecer la enfermedad fue mayor en la población militar independientemente de la rama del ejército en que desempeñaron su actividad.

Respecto a las posibles causas implicadas en la guerra del Golfo, se barajan tres posibilidades: armas químicas, una vacuna o un virus, si bien se ha contemplado también la posibilidad de un envenenamiento con plomo. El estudio de Weisskopf viene, de cualquier forma, a reforzar la idea de que la relación entre la guerra y la ELA es cada vez más sólida y la excluye como ligada únicamente a una sola guerra para relacionarla con cualquier conflicto bélico. Esto hace que se pueda descartar la posibilidad de una exposición a un mismo agente químico o biológico, a la alimentación o a las medidas preventivas como causa común de ELA entre los veteranos de todas las guerras analizadas y plantea que el único factor común a todas ellas pueden ser los factores psicológicos, como el intenso estrés derivado de la participación en la guerra o un traumatismo agudo. A este respecto hay que consignar que la guerra del Golfo, como cualquier guerra, ha sido fuente de sintomatología de PTSD (Perconte, ST et al., 1993; McCarrol, LL et al., 1997; Colmes, DT et al., 1998; Stimpson, NJ et al., 2003; Ikin, JF et al., 2004; Black, DW et al., 2004) y de otras manifestaciones psíquicas como trastornos de pánico y de ansiedad generalizada relacionados con los niveles de exposición al estrés relacionado con la situación bélica.

Por último, cabe añadir que, aunque el mecanismo último por el que se inicia la ELA resulta todavía desconocido, algunos de los mecanismos implicados como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la apoptosis y factores inmunológicos muestran una relación con el estrés psicológico como ha quedado expuesto al tratar de otras patologías neurológicas.

Disquinesias

Los síndromes disquinéticos son procesos que cursan con movimientos involuntarios. De causas diversas, a menudo son debidos a trastornos en los ganglios basales. Presentan cuadros clínicos variados y muestran alteraciones espontáneas en la intensidad así como un deterioro por estrés. Dentro de las disquinesias hay que diferenciar los siguientes apartados:

1. Distonías,
2. Corea,
3. Temblor,
4. Tics y
5. Mioclonias.

A. Distonías

A.1. Distonía muscular facial

De un grupo que sufría blefarospasmo, espasmo facial y síndrome de Meige, el 10% informó de una historia familiar con circunstancias similares y más del 55% de los pacientes consideró tener problemas psicológicos (normalmente relacionados con el estrés y algún tipo de trauma) que asociaron con el comienzo de su enfermedad (Kowal, L et al., 1998).

M, Jahanshadi (2000) analizó los factores implicados en la mejora o exacerbación del tortícolis espasmódico en una muestra de 72 pacientes mostrando que, entre otros, el estrés era valorado como factor de agravamiento por el 80% de los pacientes.

A.2. Disfonía espástica

Hay estudios que sugieren la relación entre la disfonía espástica (DE) y el temblor esencial (TE). De un conjunto de 20 pacientes, nueve también experimentaban voz trémula asociada con evidencia de temblor esencial en otra parte del cuerpo que incluía cabeza, tronco y miembros. En 10 pacientes el inicio fue gradual; en los otros diez el inicio fue abrupto: tres relacionados con infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) y siete con estrés psicosocial. Los factores que frecuentemente producían empeoramiento de la palabra eran: uso prolongado de la voz, ITRS, cansancio y diversas situaciones de estrés como hablar en público (estrés psicológico) o un estrés emocional (Whyte, S et al., 1989).

B. Tics

Entendemos como tales movimientos estereotipados por contracciones breves de uno o varios grupos musculares, carentes de propósito alguno e irregularmente repetitivos; tienen un cierto carácter obsesivo-compulsivo. Se ha sugerido que los tics constituirían una respuesta a estímulos sensoriales específicos de naturaleza propioceptiva. Un síndrome específico y típico encuadrado en este apartado lo constituye el síndrome de *Gilles de la Tourette* (ST).

Síndrome de Tourette

El síndrome de *Tourette* es un complejo trastorno neuropsiquiátrico heredado que se caracteriza por un cuadro motor múltiple y tics fónicos. El origen de los tics parece ser una disfunción de la regulación que el estriado lleva a cabo sobre las áreas premotoras, principalmente la motora suplementaria y área cingular. La respuesta favorable a la terapia con antagonistas de la dopamina sugiere una hiperfunción dopaminérgica en este síndrome. Informes recientes apuntan la existencia de una disfunción dopaminérgica que cursaría con una alteración de la actividad de la enzima DOPA-decarboxilasa (Ernst, M et al., 1999).

Los tics se producen, de forma preferente, en cara, cuello y hombro. También pueden tener lugar en la parte distal de las extremidades y, con menor frecuencia, en músculos de la pared abdominal. Una característica de esta enfermedad viene constituida, por otra parte, por su frecuente coexistencia con un trastorno obsesivo-compulsivo. Son comunes fluctuaciones en la severidad de los síntomas en relación con el estrés: los pacientes a menudo informan de que los tics empeoran con los traumas emocionales, la ansiedad y la fatiga; precisamente estos hechos son rasgos cardinales en el ST. Datos obtenidos de una encuesta realizada con 763 pacientes dan soporte al modelo diátesis-estrés del ST (Bornstein, RA et al., 1987).

Con objeto de investigar en estos enfermos la patología del aumento de vulnerabilidad por el estrés y la ansiedad fue estudiado un grupo de 21 pacientes con ST, libres de medicación, otro grupo de 20 afectados de un trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y, finalmente, un grupo control de 29 sujetos sanos. El análisis del CRH en el líquido cefalorraquídeo (LCR) puso de manifiesto que los pacientes con ST tenían niveles de CRH significativamente más elevados que los controles normales y los pacientes de TOC. Estos dos últimos grupos no presentaron diferencias significativas en los niveles de dicho factor. Tampoco se encontró relación, en el grupo de ST, entre las alteraciones referidas del CRH y síntomas de depresión, ansiedad, tics y conductas obsesivo-compulsivas. Aunque la

importancia funcional de este hallazgo está sin dilucidar, los resultados de este estudio sugieren que los mecanismos neurobiológicos relacionados con el estrés pueden jugar un papel en la patobiología del ST (Chappell, P et al., 1994).

En otro estudio con 13 pacientes de ST y 10 controles sanos sometidos al estrés de una punción lumbar se llevó a cabo un control analítico de ACTH y cortisol en plasma y catecolaminas urinarias, así como una evaluación médica y auto-informe de ansiedad. En respuesta al estrés, los pacientes de ST secretaron significativamente más ACTH que los controles sanos. Asimismo excretaron significativamente más noradrenalina (N) en las 20 horas que precedieron a la punción lumbar e informaron de niveles más altos de ansiedad antes y durante el procedimiento de punción que los controles. La excreción urinaria de N de los pacientes de ST mostró una correlación significativa con la evaluación médica de severidad de los tics, si bien no mostraron relación con la depresión y con la ansiedad. Esto sugiere que un subconjunto de pacientes con ST puede estar caracterizado por una elevada reactividad de los sistemas HPA y noradrenérgico simpático (Chappell, P et al., 1996).

El adecuado manejo del estrés como el adiestramiento en relajación y la desensibilización, puede ser eficaz para el tratamiento de este síndrome. Se ha informado de un caso tratado con esta sistemática en que se redujo la tensión (48%) y la frecuencia e intensidad de los síntomas (48% y 50%, respectivamente) (Michultka, DM et al., 1989).

C. Corea. Coreoatetosis distónica paroxística (CDP)

Se ha descrito el caso de una familia con coreoatetosis distónica paroxística. Al menos en 17 miembros de esta familia, correspondientes a seis generaciones, la afectación por CDP era debida a herencia autosómica dominante. Los individuos afectados tenían ataques de coreoatetosis y distonía con movimientos involuntarios, sin pérdida de conciencia. Estos ataques fueron precipitados por: estrés, cafeína y, en las mujeres, también por menstruación u ovulación (Matsuo, H et al., 1997).

D. Temblor esencial benigno (TEB)

Los pacientes con TEB responden al estrés mental con exageración del temblor en reposo. El metoprolol reduce el temblor en reposo y el debido a estrés mental si bien en este último caso el efecto es más manifiesto, aunque depende de la concentración del fármaco en suero.

Tartamudez

En un estudio prospectivo de 22 días consecutivos con 12 adultos que tartamudeaban y 12 que no, se documentó el efecto del estrés diario percibido en medidas subjetivas y objetivas de alteración de la fluidez al hablar (Blood, IM et al., 1997). Los sujetos fueron adiestrados en la apreciación de los niveles de fluidez en la expresión oral (autoevaluación de fluidez) y niveles de estrés diario percibido (frecuencia e impacto percibido de los estresores diarios). Los resultados revelaron un número significativamente mayor de estrés diario en los sujetos que tartamudeaban. También estos sujetos desarrollaron un número significativamente mayor de alteraciones de la fluidez y una autoevaluación más alta de alteración de la fluidez en los días de "alto estrés". Las puntuaciones medias de estrés o del impacto del estrés diario no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. Estos datos sugieren que las variaciones diarias en el tartamudeo pueden ser relacionadas, en algunas personas que tartamudean, con múltiples estresores menores diarios, en algunas personas que tartamudean. Datos obtenidos con 87 niños de preescolar indican que el estrés físico o emocional tiene clara incidencia en el cuadro (Yairi, E et al., 1994).

En otro estudio con una muestra de 11 tartamudos y similar número de sujetos de control, se estudiaron los niveles de ansiedad, obtenidos a través de autoinforme, y de cortisol salivar en tres situaciones: en condiciones basales y de estrés tanto alto como bajo. Durante las sesiones de estrés elevado el cortisol en saliva fue significativamente mayor en las personas tartamudas que en el grupo control y aunque no se encontraron diferencias significativas en los niveles de ansiedad entre los dos grupos, sí lo fueron en cada grupo por separado en los niveles de ansiedad tanto en condiciones basales como de bajo y alto estrés. Estos resultados sugieren que, aunque el aumento de cortisol en saliva es una respuesta de estrés, en la tartamudez probablemente se sumen los efectos del estrés inducido junto al estrés ocasionado por el propio hecho de tartamudear (Blood, GW et al., 1994).

Parece claro, pues, que el estrés tienen una clara influencia en el aumento de la tartamudez, tanto en niños como en adultos.

Parálisis facial

Apenas se encuentran datos en la bibliografía que analicen una posible relación entre parálisis facial y estrés. Únicamente citar un estudio llevado a cabo por Kuga, M et al., (1998) para investigar la posible relación entre la aparición de parálisis facial y estrés físico o psíquico. Cincuenta y cinco pacientes (23 hombres y 32 mujeres) con parálisis facial [32 con parálisis de Bell y 23 con el síndrome de

Ramsay Hunt (caracterizado por parálisis facial periférica, erupción por zoster en el conducto auditivo externo y, con frecuencia, afectación del nervio vestibulococlear], fueron preguntados sobre la existencia de cualquier estrés de tipo físico o psicológico una semana antes de que tuviera lugar la parálisis facial y sometidos a una Escala de Respuestas de estrés psicológico. De los 52 pacientes que completaron el estudio, cuarenta (76.9%) informaron haberse sentido físicamente fatigados, sugiriendo algún tipo de relación entre la parálisis facial y el estrés físico. Veintiséis (51.9%) informaron de la existencia de estrés psicológico pero la evaluación de la escala de respuestas de estrés en todos los pacientes indicó una falta de relación consistente entre parálisis facial y estrés psicológico. Los pacientes que informaron de fatiga física previa a la aparición de parálisis facial tenían valores anormales en la prueba de excitabilidad nerviosa que los que no mostraban dicho síntoma. En definitiva, pues, no existen datos que apoyen la relación entre estrés psicológico y desarrollo de parálisis facial.

Enfermedad de *Creutzfeldt-Jacob*

Como es conocido, la enfermedad de *Creutzfeldt-Jacob* pertenece a una familia de enfermedades de los animales y de los seres humanos conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (EET), así denominada por el aspecto de los cerebros infectados que muestran con numerosos orificios o agujeros similares a los de una esponja visto en microscopio. La ECJ es la más común de las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) humanas conocidas. Es un raro trastorno del cerebro, degenerativo e invariablemente mortal que afecta aproximadamente a una de cada millón de personas en todo el mundo. Es una enfermedad ocasionada por un tipo de proteína denominada "prion", que son sustancias de naturaleza proteica que difieren de los virus y bacterias porque son difíciles de matar, no parecen contener información genética en forma de ácidos nucleicos, ADN o ARN, y porque generalmente precisan un largo período de incubación antes de que aparezcan los síntomas. Los priones se encuentran en condiciones normales en las células del organismo en forma inocua, pero pueden cambiar espontáneamente a la forma infecciosa y dar origen a la enfermedad. El agente patógeno de las EET está compuesto por la isoforma anormal (PrP^{Sc}) de una proteína celular normal (PrP^{c}). Esta proteína normal se expresa en el sistema nervioso central, tejido linfático y uniones neuromusculares como una proteína de membrana que se encuentra anclada mediante una cadena de glicolípidos; su función exacta se desconoce si bien se han postulado funciones sinápticas o participación en procesos de oxido-reducción.

Desde el punto de vista clínico, algunos síntomas de la ECJ pueden ser similares a los síntomas de otros trastornos neurológicos progresivos tales como

las enfermedades de Alzheimer o de Huntington, ya que puede manifestarse como un síndrome demencial (síntomas iniciales de confusión, alteraciones de la memoria, depresión, cambios de comportamiento, etc. que puede concluir con un cuadro demencial), como un síndrome extrapiramidal (ataxia y movimientos coreoatetósicos) e incluso como un síndrome piramidal (hipotonía muscular, atrofia y debilidad de las extremidades, sacudidas mioclónicas, etc.). La muerte sobreviene por las complicaciones infecciosas, generalmente pulmonares, de la enfermedad. Típicamente, los síntomas comienzan aproximadamente a la edad de 60 años y un 90 por ciento de los pacientes muere en el primer año.

Se distinguen tres categorías de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ): 1. ECJ esporádica, que aparece sin que la persona tenga factores conocidos de riesgo para la enfermedad. Este es el tipo más común de ECJ, manifestándose al menos en un 85 por ciento de los casos. 2. ECJ hereditaria, en que la persona tiene algún antecedente familiar de la enfermedad o pruebas positivas de mutación genética asociada con la ECJ. Surge de una mutación, o cambio, en el gen que controla la formación de la proteína de los priones normales; sin embargo parece que estas mutaciones afectan a la susceptibilidad de la enfermedad existiendo otros factores desconocidos que pueden desempeñar algún papel. Se calcula que entre un 5 y un 10 por ciento de los casos de ECJ son hereditarios. 3. ECJ adquirida, en que la enfermedad es transmitida por exposición al tejido cerebral o del sistema nervioso, comúnmente mediante ciertos procedimientos médicos. No hay pruebas de que la ECJ sea contagiosa mediante contacto casual con un paciente de ECJ. Desde que la ECJ se describiera por primera vez en el año 1920, menos del uno por ciento de los casos han sido de ECJ adquirida.

Si bien la ECJ puede transmitirse a otras personas, el riesgo de que esto ocurra es sumamente bajo. La ECJ no puede transmitirse a través del aire o al tocar a otra persona o mediante la mayoría de las formas de contacto casual. Los cónyuges y otros miembros de la familia de pacientes con ECJ esporádica no están sometidos a un riesgo mayor de contraer la enfermedad que la población en general. Sin embargo, el contacto directo o indirecto con el tejido cerebral y el líquido de la médula espinal de los pacientes infectados debería evitarse para impedir la transmisión de la enfermedad a través de estos materiales.

El aspecto de una nueva variante de ECJ (nv-ECJ o v-ECJ) en varias personas más jóvenes del promedio en Europa ha llevado a la consideración de que la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) pueda transmitirse a los seres humanos mediante consumo de carne de vaca contaminada. Aunque las pruebas de

laboratorio han demostrado una gran similitud entre los priones que ocasionan la EEB y la v-ECJ, no hay prueba directa que corrobore esta teoría.

Los efectos del estrés en la ECJ han sido objeto de escasa atención en la investigación médica, probablemente por tratarse de una enfermedad en la que ni virus ni bacterias ni alteraciones inmunológicas parecen intervenir en la etiología de la enfermedad, lo que supondría un factor determinante para su investigación, dados los conocidos efectos del estrés sobre el sistema inmune. Solo un estudio caso-control llevado a cabo en Alemania por Laske, C et al. (1999), que analizaron los eventos psicosociales estresantes previos al comienzo de la enfermedad en 37 pacientes, puso de manifiesto que, respecto de un grupo control de 37 personas de edad y sexo similares, los enfermos de ECJ mostraron una proporción significativamente más alta de sucesos estresantes de la vida en los seis meses previos al comienzo de la enfermedad. Los autores, si bien consideran que la muestra objeto de estudio es muy pequeña, sugirieren que los eventos estresantes en los seis meses previos pueden influir en el comienzo de la enfermedad y modificar su curso.

Manifestaciones sintomáticas

1. Vértigo y/o sensación de mareo.

El vértigo es expresado como una sensación irreal de movimiento de los objetos del ambiente o del propio cuerpo. Cuando tiene carácter patológico, por ejemplo por disfunción vestibular se acompaña de otros síntomas como náuseas, nistagmus, inestabilidad postural y marcha atáxica. En situaciones de estrés el vértigo puede ser una manifestación del síndrome cervicocefálico, aunque también puede ser sintomático de ansiedad y/o depresión. Diez pacientes con vértigo que participaron en un estudio longitudinal para analizar su posible relación con el estrés, registraron durante 28 días el estrés físico, mental y emocional así como la existencia de sucesos estresantes. Los resultados mostraron una asociación concurrente entre los vértigos y el estrés mental y emocional. Sin embargo, las diferencias individuales encontradas señalan diversos modelos de asociación entre las diferentes tipos de estrés y el vértigo.

La sensación de mareo, en la práctica diaria, y dentro de lo ambiguo de este término, hace referencia a una sensación de inestabilidad al andar (como sensación de estar flotando o haber realizado un viaje en barco), al mover la cabeza, etc. También puede ser un componente sintomático del síndrome cervicocefálico u obedecer a una hiperventilación dentro del contexto de un cuadro de ansiedad aguda como manifestaciones de una situación de estrés agudo.

2. Los temblores

En general, afectan a las partes distales de las extremidades, cabeza, lengua o mandíbula. En el contexto que estamos tratando, son producidos por la ansiedad en que, como sabemos, existe un estado hiperadrenérgico.

3. Alteraciones de la fonación

La disfonía e incluso las afonías, alteraciones visuales (sensación de visión doble, impresión de visión borrosa, escotomas, etc.) y acúfenos asimismo pueden encontrarse en clínica, de forma aislada, en relación con situaciones de tensión psíquica aunque a veces también pueden constituir, como las anteriores, una manifestación del síndrome cervicocefálico.

4. Parestesias

Algunas personas manifiestan parestesias de diversa localización. La parestesia es un fenómeno sensorial positivo anormal expresado como hormigueo, sensación de quemazón, descarga eléctrica, pinchazos, sensaciones fulgurantes, frío, calor, etc., en un segmento corporal sin alteración objetiva a la exploración clínica. Parecen ser debidas a descargas ectópicas de impulsos en las fibras sensitivas, centrales o periféricas, por disminución del umbral nervioso. Las parestesias quizás más claramente relacionadas con el estrés son las acroparestasias nocturnas y el síndrome de piernas.

- ***Acroparestesias nocturnas***: consisten en manifestaciones sensitivas similares a las propias del síndrome del túnel carpiano. Son siempre nocturnas, despertando al paciente o bien se presentan por la mañana cuando despierta el paciente; suelen desaparecer al dejar los brazos colgados o al realizar movimientos de sacudida con las manos. El diagnóstico diferencial se plantea básicamente con un síndrome del túnel carpiano, aunque la exploración clínica (examen de la eminencia tenar, signo de Tinel, test de Phalen, etc.) y sobre todo neurofisiológica (conducción nerviosa y electromiograma) serán claves para el diagnóstico preciso. De cualquier forma estas parestesias están claramente relacionadas con situaciones de tensión nerviosa.

- ***Piernas inquietas***: son parestesias experimentadas en la cara anterior de las piernas que conducen a una agitación de las mismas. Suelen aparecer cuando el paciente está tranquilo y reposando: así no es raro que aparezca cuando la persona se encuentra viendo la TV o por la noche, echado. Se alivia sistemáticamente cuando deambula, pudiendo reaparecer al cabo del rato de sentarse o echarse de nuevo.

Poliaminas y estrés

Las poliaminas son aminas alifáticas de bajo peso molecular presentes en todos los organismos vivos siendo la putrescina, la espermidina y la espermina las aminas de este grupo más conocidas y estudiadas. (La espermina se sintetiza únicamente en organismos eucariotas). Intervienen en la síntesis proteica influyendo en la transcripción y traslocación, son estabilizadoras de las membranas ya que a pH fisiológico los grupos aminos están cargados positivamente, lo que les permite interactuar con grupos aniónicos de las proteínas, de los ácidos nucleicos y de los fosfolípidos, para proporcionarles estabilidad en su estructura; en los sistemas de los mamíferos, modulan funciones neurofisiológicas y pueden actuar como mensajeros intracelulares (Morgan, DM 1999). Así pues, son compuestos relacionados con el crecimiento y diferenciación celular y con la regulación de múltiples vías metabólicas. También se ha señalado que las poliaminas constituyen un marcador biológico del rechazo de trasplantes y que tienen un efecto inmunosupresor durante el embarazo que evitaría, de esta manera, el rechazo del feto por parte de la madre.

Todos los seres vivos pueden sintetizar poliaminas: la putrescina se sintetiza a partir de la descarboxilación de la ornitina en efecto mediado por la ornitina descarboxilasa (ODC) (La ornitina puede formarse dentro de las células a partir de la arginina). La espermidina se forma a partir de la putrescina por la acción de la espermidina sintetasa, una aminopropiltransferasa; finalmente, una segunda aminopropiltransferasa, la espermina sintetasa, adiciona una propilamina a la espermidina para dar lugar a la espermina. La fuente de estos grupos es la S-adenosilmetionina que por la acción de la S-adenosilmetionina descarboxilasa (SAMDC) se convierte en S-adenosilmetionina descarboxilada.

Poliaminas cerebrales

En el cerebro adulto la síntesis de poliaminas (PA) es activada por diversos estímulos fisiológicos y patológicos que dan lugar a un aumento prominente de la actividad de DOC y de los niveles de putrescina. El incremento de putrescina tras un estrés celular severo probablemente es el resultado de un aumento de la actividad de DOC y de la disminución de SAMDC o de la activación de la interconversión de espermina en putrescina por acción de las enzimas espemidina N-ace-tiltransferasa y poliamina oxidasa. El estrés repercute menos en la espermidina y la esperdina que se encuentran disminuidas en áreas severamente dañadas.

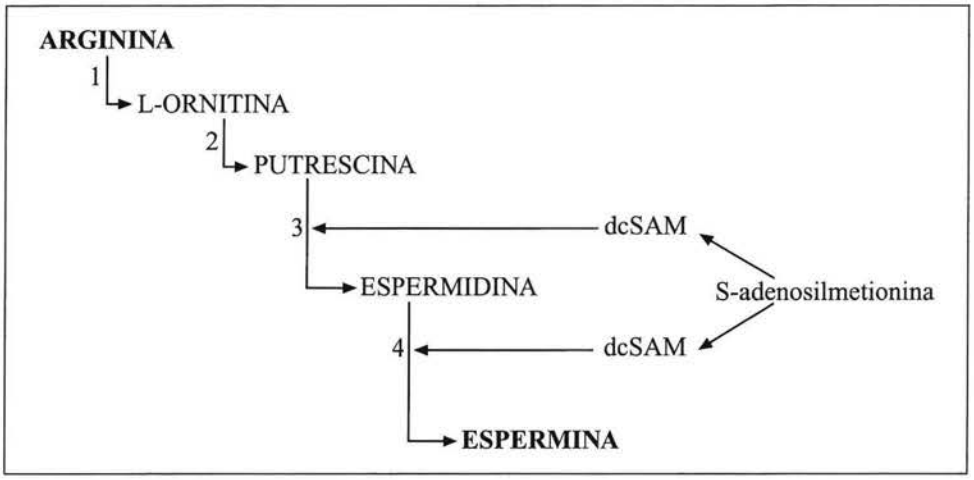


FIGURA 20.5. Esquema simplificado de la síntesis de las poliaminas. dcSAM = S-adenosilmetionina descarboxilasa. 1 = arginasa; 2 = ornitina descarboxilasa; 3 = espermidina sintasa; 4 = espermina sintetasa.

Cambios en la síntesis y metabolismo de las PA son más pronunciados en situaciones patológicas que inducen lesión celular como son el estrés metabólico severo, la exposición a neurotoxinas o ataques cerebrales. Los niveles de putrescina correlacionan estrechamente con la densidad de la necrosis celular. Teniendo en cuenta la íntima relación entre la magnitud de los cambios del metabolismo de las poliaminas post-estrés y el grado de lesión celular se ha sugerido que las poliaminas juegan un papel en las alteraciones estructurales. Se han propuesto cuatro mecanismos para explicar la lesión celular dependiente de las poliaminas: 1º) Sobreactivación del flujo de calcio y liberación de neurotransmisores liberados en áreas donde existe un incremento de putrescina. 2º) Sobreestimulación del receptor NMDA causado por la liberación de poliaminas en el espacio extracelular durante o después del trama en el SNC. 3º) Rectificación interior de los canales del potasio. 4º) Sobreproducción de peróxido de hidrógeno, resultado de la activación de la interconversión de espermina en putrescina.

Poliaminas en la isquemia cerebral

Diversos estudios han puesto de manifiesto que una isquemia cerebral global transitoria induce un marcado incremento de putrescina. Así, Baskaya, MK et al. (1997) han mostrado que seis horas de isquemia focal en gatos produce un incremento de dicha poliamina en la zona de isquemia incompleta que está desarrollando edema cerebral, si bien las zonas con isquemia y sin isquemia no

mostraron modificaciones en los niveles de putrescina. También en la recirculación post-isquémica se producen rápidos y transitorios incrementos de actividad de ODC y de putrescina; la acumulación de la putrescina durante la recirculación post-isquémica puede ser la responsable de la entrada de Ca^{++} y de la muerte neuronal post-isquémica.(Parchen, W et al., 1987; Koenig, H et al., 1990). Estudios de Ivanova, S et al. (1998) muestran que en el mecanismo endógeno implicado en el daño cerebral durante el proceso isquémico está implicado el 3-amino-propano (potente citotóxico) que procede de la acción de la poliamina-oxidasa, inducida por el proceso isquémico, sobre espermidina y espermita, y que aumenta en el cerebro a niveles que resultan letales para las neuronas y las células de glía.

Las poliaminas han sido implicadas, asimismo, en la enfermedad de Alzheimer, donde se ha descrito un aumento significativo de espermidina con disminución de putrescina en la corteza temporal (LD, Morrison/SJ, Kish, 1995). Otros trabajos experimentales han implicado a las poliaminas en la dependencia y conducta de supresión del alcohol (Davidson, M; Wilce, P; 1998) así como en la depresión y en el proceso de la recompensa (Genedani, S et al., 2001): estos autores han observado una significativa reducción de putrescina, espermidina y espermina en el hipocampo y de putrescina en el núcleo accumbens en un modelo animal de depresión y que la administración de SAMe, esencial para la síntesis de poliaminas, restaura los niveles de putrescina en el núcleo accumbens y, al menos en parte, los de espermidina y espermina en el hipocampo.

En lesiones traumáticas cerebrales puede existir una REP incompleta con acumulación persistente de putrescina y eventual disminución de la concentración de espermidina y espermina (Gilad, GM & Gilad, VH, 2003).

Poliaminas y Aparato Gastrointestinal

Las poliaminas que, como se ha indicado anteriormente, son muy importantes en el crecimiento celular, son conocidas por su efecto gastroprotector, promoviendo el crecimiento de la mucosa. Diversos estudios han puesto de manifiesto que las PA juegan un importante papel en la recuperación de las lesiones de la mucosa inducidas por estrés al incrementar la microcirculación gástrica y actuando de forma sinérgica con el factor de crecimiento epidérmico, acelerando la reparación mucosa inducida por dicho factor (Konturek, PC et al., 1998) y/o aumentando la expresión de los protooncogenes *c-fos* y *c-myc* (Wang, JY & Jonson, LR, 1994). También han sido implicadas en la curación o cicatrización de úlceras del intestino delgado, en la regeneración hepática post-hepatectomía y en los procesos que cursan con hiperplasia/hipertrofia de los enterocitos (Farriol, M et al., 2000).

Efectos del estrés sobre las poliaminas

Los conocimientos actuales acerca de los efectos del estrés en las poliaminas cerebrales proceden, hasta el presente, de la experimentación animal.

Un incremento transitorio en el metabolismo de las poliaminas cerebrales, que recibe el nombre de "respuesta de las poliaminas al estrés" (RPE), es una reacción común a estímulos estresantes de carácter físico, emocional y hormonal. Similares efectos se han descrito en el hígado, en tanto que en el timo y la glándula adrenal se ha constatado una disminución de poliaminas (VH, Gilad et al., 2001).

La RPE es un proceso dinámico que varía con el tipo, intensidad y duración del estresor e implica un mecanismo adaptativo en la reacción a eventos estresantes. Así, estudios de Gilad, GM & Gilad, VH (2002) muestran que un solo episodio de estrés da lugar a un aumento de la concentración de putrescina, mientras que no altera la de espermidina y espermita, y un estrés de refrenamiento de carácter crónico intermitente origina un aumento de las tres poliaminas si bien con variaciones cronológicas para cada poliamina: la putrescina se incrementa después de cada episodio de estrés, con mayor incremento después del cuarto episodio; la espermidina sólo aumenta después del 2º y 4º episodios y, finalmente, la espermina sólo aumenta después del 4º episodio. Trabajos más recientes de estos autores muestran que el estrés crónico severo puede conducir a la acumulación de poliaminas en el cerebro (Gilad, GM & Gilad, VH, 2003). Hayashi, Y et al. (2004) ponen de manifiesto que la aplicación de un estrés de refrenamiento a ratones induce un aumento en los niveles de putrescina en la corteza frontal sin que se alteren los niveles de las otras dos poliaminas, pero si el estrés a que son sometidos es más severo como, por ejemplo, el refrenamiento en condiciones de inmersión en agua, la putrescina aumenta también en hipocampo e hipotálamo; en ambos casos, la administración de diazepán bloqueó el aumento de poliaminas inducido por estrés. Es decir, la magnitud del incremento de poliaminas depende de la intensidad del estrés y sugiere una relación entre el metabolismo de las mismas y el estrés psicológico. Otros estudios han señalado que una respuesta hiperactiva de las poliaminas constituye un componente de respuesta maladaptativa del cerebro a sucesos estresantes y un nuevo mecanismo molecular involucrado en la fisiopatología de los trastornos afectivos.

Otro aspecto interesante para ser consignado es que la respuesta de las poliaminas al estrés en el cerebro inmaduro es diferente a la descrita en el cerebro adulto. Gilad, GM et al. (1998) midieron la actividad de las enzimas ODC y SAMDC como marcadores de la síntesis de poliaminas y encontraron que, contrariamente a la respuesta observada en animales maduros, hasta los 16 días de edad la actividad de la ODC o permanecía inalterada o incluso estaba reducida

después de la aplicación de dexametasona o un estrés de refrenamiento, indicativo de que la REP está relacionada con la fase de maduración neuronal y que el cambio a un patrón de REP maduro coincide con la terminación del período de hiporresponsividad al estrés del eje HPA. Estudios posteriores de estos autores han permitido comprobar que cuando crías de rata eran sometidas a un estrés intenso, una nueva situación de estrés en la etapa adulta daba como resultado un incremento atenuado de la actividad de la ODC en el cerebro y, por el contrario, un incremento exagerado en el hígado, junto con alteración de la conducta emocional. Estos datos vienen a apoyar las actuales evidencias de que tener experiencias estresantes en los primeros años de la vida puede alterar el proceso de desarrollo normal y dar lugar a cambios fisiopatológicos y conductuales en la etapa adulta.

CAPÍTULO 21

ESTRÉS Y AFECCIONES ENDOCRINO-METABÓLICAS

Algunas afecciones endocrinas y metabólicas pueden relacionarse de una manera más directa con el estrés, por constituir éste bien un factor desencadenante, bien un factor de agravamiento. Analizaremos únicamente aquellos procesos más habituales en la práctica médica sobre los que existen estudios de su posible relación con situaciones estresantes:

1. Procesos endocrinológicos

1.1. Hipertiroidismo

1.2. Hipotiroidismo

1.3. Síndrome de Cushing

1.4. Hiperprolactinemia

2. Procesos metabólicos

2.1. Dislipemia:
- 2.1.1. Hipercolesterolemia
- 2.1.2. Hipertrigliceridemia

2.2. Trastornos del metabolismo hidrocarbonado
- 2.2.1. Diabetes e Intolerancia a la glucosa
- 2.2.2. Hipoglucemia

2.3. Síndrome metabólico

1. Procesos endocrinológicos

1.1. Hipertiroidismo: Enfermedad de Graves-Bassedow

Entendemos como tal una enfermedad autoinmune (trastorno de los linfocitos T supresores) que cursa con hiperfunción dependiente de inmunoglobulinas, las cuales actúan como anticuerpos frente a componentes o regiones de la membrana tiroidea incluyendo los receptores TSH. Es el resultado de la interacción de diversos factores: a) genéticos: complejo mayor de histocompatibilidad; b) ambientales: factores precipitantes o desencadenantes como el estrés, hormonas esteroides femeninas e infecciones bacterianas-víricas.

Tiene mayor incidencia en mujeres que muestran una susceptibilidad a la enfermedad condicionada genéticamente a través de genes del sistema HLA (se ha demostrado su asociación con los siguientes genes del sistema HLA: HLA-D3R, HLA-B17, HLA-DRw6, HLA-B8 y HLA-Bw46. Cuando la enfermedad se manifiesta con oftalmopatía se encuentran principalmente los alelos HLA-B8 y HLA-DR3). En la patogenia de la enfermedad son esenciales los anticuerpos contra el receptor TSH; estos autoanticuerpos son IgG 1 subclase λ que interaccionan contra los epítopes determinados por la estructura terciaria del receptor.

Desde el punto de vista inmunológico se puede constatar la existencia de trastornos de la respuesta inmune tanto celular como humoral:

- Inmunidad celular: el 75% de los linfocitos T de los enfermos de Graves-Bassedow son CD4 5RO+ con capacidad reguladora, que al ser activados dan lugar a linfocitos Th1. Los linfocitos T CD8+ están disminuidos en sangre periférica, por lo que la actividad citotóxica de los linfocitos T se encuentra disminuida con la consiguiente influencia sobre la tolerancia inmunológica.
- Inmunidad humoral: se pueden identificar en los pacientes de Graves-Bassedow anticuerpos producidos sin ninguna restricción por linfocitos localizados en el interior del tejido tiroideo y dirigidos fundamentalmente contra los receptores TSH de la superficie celular. En la patogenia de la enfermedad son esenciales estos autoanticuerpos que son IgG 1 subclase lambda como se indicó anteriormente.

La relación entre esta enfermedad y el estrés constituye una evidencia clínica bien conocida. Algunos estudios han llegado a cifrar hasta en un 77% de los casos analizados la existencia de acontecimientos estresantes inmediatamente antes de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad. Durante los años de ocupación alemana en Dinamarca se constató un incremento de los casos de hipertiroidismo en comparación con los años posteriores a la misma (Iversen, K., 1948). Paunkovic, N et al. (1998) analizaron la incidencia de enfermedad de

Graves desde 1971 en la región de Timok situada en la parte este de Serbia (antigua Yugoeslavia) con una población aproximada de 315.000 habitantes, mostrando que así como en el período comprendido entre 1971 y 1980 se registraron 16 nuevos casos anuales y entre 1981 y 1990 hubo un promedio de 33 pacientes por año, en 1995 se registraron 100 nuevos casos y en 1996, 148 casos de enfermedad de Graves. Precisamente entre 1992 y 1995 tuvo lugar la guerra civil en la antigua Yugoeslavia, lo que indica que durante este período de estrés severo se produjo un importante incremento de la enfermedad tiroidea. Sin embargo, en Irlanda no aumentó la incidencia de casos durante el período del conflicto armado entre los años 1980 y 1990 (Hadden, DR et al., 1974).

La mayoría de los estudios caso-control llevados a cabo en los últimos quince años apoyan la influencia del estrés sobre todo en el desencadenamiento de la enfermedad de Graves-Bassedow aunque también en el curso clínico, si bien el número de estudios realizados en este sentido ha sido mucho menor.

El estrés como factor desencadenante de la enfermedad de Graves

Probablemente sea un estudio caso-control poblacional de Winsa, B et al. (1991) el primero en demostrar una relación entre estrés y enfermedad de Graves. Doscientos ocho pacientes recientemente diagnosticados contestaron una encuesta relativa a la situación matrimonial y laboral, al consumo de alcohol y de tabaco, a la actividad física, a los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, a la experiencia de eventos estresantes, al apoyo social y a factores de personalidad. Con respecto al grupo de control, integrado por trescientas setenta y dos personas normales, los pacientes tuvieron mayor número de eventos estresantes de carácter negativo en los doce primeros meses previos al diagnóstico. En cuanto a eventos positivos, ambos grupos no presentaron diferencias. Los pacientes con familiares, sobre todo de primer grado, afectados de enfermedad tiroidea mostraron mayor probabilidad de padecer enfermedad de Graves. Los autores concluyen que los eventos negativos de la vida y los factores hereditarios pueden ser factores de riesgo de padecer la enfermedad.

Sonino, N et al. (1993) llevaron a cabo un estudio retrospectivo con 70 pacientes (58 mujeres y 12 hombres) y similar número de sujetos de control mediante una entrevista relativa a la existencia de eventos estresantes un año antes de presentar los primeros signos de la enfermedad, encontrando que los pacientes sufrieron significativamente más eventos estresantes que los controles, incluyendo tanto los eventos que impactaron de manera negativa como aquellos que objetivamente se caracterizaban como tal. Este estudio apoya el argumento de un exceso de eventos de la vida en la enfermedad de Graves, dando especial énfasis al estrés emocional.

Kung, AW (1995), en un estudio retrospectivo, evaluó mediante cuestionario los eventos estresantes de la vida y el estrés de la vida ordinaria en 95 pacientes (80 mujeres y 15 hombres) en los 12 meses previos al diagnóstico, mostrando que los mismos experimentaron, respecto del grupo de control integrado por similar número de personas sanas, más eventos negativos y puntuaron más en molestias diarias que, a su vez, fueron percibidas como más estresantes. No encontró diferencias significativas en los dos grupos respecto al número de eventos positivos o neutros. Este autor sugiere que las alteraciones inmunes inducidas por estrés podrían jugar un importante papel precipitando la enfermedad en sujetos predispuestos a los trastornos tiroideos.

Radosavljevic, VR et al. (1996) encontraron, en un estudio caso-control con 100 pacientes yugoeslavos (93 mujeres y 7 hombres) con diagnóstico reciente y 100 sujetos sanos y mediante entrevista, que los pacientes tenían significativamente más eventos estresantes en los doce meses previos al diagnóstico. Los eventos que prevalecieron más en los pacientes que en los controles fueron los de carácter laboral, de relaciones, separaciones matrimoniales y dificultades financieras.

Jankovic, SM et al. (1997), en un estudio caso-control con 100 pacientes yugoeslavos recientemente diagnosticados de enfermedad de Graves y similar número de controles emparejados con respecto al sexo, a la edad (+/– 2 años) y el tipo de residencia (rural-urbana), evaluaron los factores de riesgo relacionados con el desencadenamiento de la enfermedad. Los resultados mostraron que diversos factores laborales, como un cambio de trabajo en el pasado, trabajar muchas horas extraordinarias, el pluriempleo, tener mucho menos trabajo de lo habitual, el desempleo de al menos un mes; factores familiares, como discusiones crecientes con el cónyuge; factores sociales, como la falta de preparación de parientes y amigos para ayudar al sujeto y, por último, antecedentes de enfermedad de Graves en familiares de primer grado, figuraron entre los principales factores de riesgo de desarrollar la enfermedad.

Yoshiuchi, K et al. (1998) estudiaron 228 pacientes japoneses (182 mujeres y 46 hombres) con enfermedad de Graves recientemente diagnosticada mediante cuestionario y análisis multivarianza, poniendo de manifiesto que los sucesos estresantes de la vida estaban significativamente asociados con el riesgo de enfermedad de Graves en los doce meses previos al diagnóstico pero únicamente en mujeres. Ambos grupos no mostraron diferencias significativas respecto a las molestias diarias. También se encontró una relación independiente entre riesgo de enfermedad y consumo de tabaco. Por ello, los autores concluyeron que sólo en mujeres puede existir una relación entre estrés psicológico, tabaco y enfermedad de Graves.

Matos-Santos, A et al. (2001) evaluaron retrospectivamente, mediante entrevista, un total de 93 portugueses: treinta y uno con enfermedad de Graves, treinta y uno con bocio nodular tóxico (hipertiroidismo no autoinmune) y 31 sanos como grupo

de control. Los pacientes con enfermedad de Graves no sólo tuvieron un número significativamente mayor de eventos estresantes sino que el impacto negativo de los mismos fue, asimismo, significativamente mayor en comparación con los otros dos grupos. También informaron de un mayor impacto de los eventos estresantes positivos que los pacientes con bocio nodular.

Santos, AM et al. (2002), en un estudio retrospectivo y utilizando un grupo de 31 pacientes de enfermedad de Graves y similar número de sujetos de control, analizaron la posible asociación entre eventos estresantes e inicio de enfermedad tiroidea. Los autores observaron que los pacientes con enfermedad de Graves tuvieron significativamente más eventos estresantes y experimentaron mayor impacto negativo de los mismos antes del inicio de la enfermedad. Los autores admiten la responsabilidad de los eventos estresantes en el desencadenamiento de la enfermedad de Graves y consideran que esta asociación está probablemente relacionada con los cambios en el sistema inmune inducidos por estrés, por lo que éste podría jugar un importante papel en la etiología de la enfermedad.

Efectos del estrés en el curso de la enfermedad

Pocos estudios analizan los efectos del estrés en el curso clínico de la enfermedad de Graves. En líneas generales se puede decir que el estrés influye en los resultados del tratamiento médico del hipertiroidismo.

Stewart, T et al. (1985) estudiaron 293 pacientes, de los que ochenta y uno (27,6%) manifestaron haber padecido un suceso estresante previo al inicio de los síntomas clínicos declarados y encontraron que, en comparación con el grupo de pacientes no estresados, el estrés previo en los doce meses anteriores, o menos, del inicio de los síntomas, había potenciado el desarrollo de hipotiroidismo inducido por dosis estándar de radioiodo. Los autores argumentaron que un refuerzo de la reacción autoinmune contra el tiroides actuó sinérgicamente con la radiación para causar hipertiroidismo. Sin embargo, la valoración de estrés fue poco precisa desde el punto de vista científico.

Bervenga, S (1996) repasó retrospectivamente los archivos clínicos de los pacientes con enfermedad de Graves y encontró que la mayoría de los que habían experimentado recaídas sólo habían tomado un ansiolítico (bromazepan) en la fase aguda del hipertiroidismo, mientras que la mayoría de los que no habían recaído lo habían tomado durante un período mayor. El autor sugirió que el manejo del estrés fue eficaz mejorando el pronóstico de la enfermedad de Graves.

Yoshiuchi, K et al. (1998), que evaluaron la influencia de los eventos estresantes y las molestias diarias (entre otros factores) sobre los resultados del tratamiento

con antitiroideos de 230 pacientes afectados de enfermedad de Graves (182 mujeres y 48 hombres), manifiestan que el estrés psicológico crónico influye en el resultado de la terapia de la enfermedad en las mujeres, de forma que a los doce meses de haber iniciado el tratamiento todavía era patente el hipertiroidismo.

Fukao, A et al. (2003) en un estudio prospectivo con 69 pacientes (65 mujeres y cuatro hombres), tratados con drogas antitiroideas, investigaron la relación entre estrés emocional, rasgos de personalidad y pronóstico del hipertiroidismo. Los sujetos estaban eutiroideos tras 2-5 años del tratamiento con la medicación específica. Todos los pacientes completaron tres cuestionarios: el MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*), un inventario de eventos estresantes y otro de estrés de la vida diaria. Los resultados mostraron que en los pacientes con enfermedad de Graves las puntuaciones de estrés en eventos estresantes correlacionaron de manera significativa con mayores niveles séricos de anticuerpos con el receptor TSH y con el volumen tiroideo. Cuatro rasgos de personalidad: hipocondriasis, depresión, paranoia y psicastenia (fatiga mental) así como las molestias diarias fueron más comunes en el grupo de pacientes con recaídas que en el de los que permanecieron en remisión. Los autores sugieren que los eventos mayores, los rasgos de personalidad señalados anteriormente y los problemas diarios agravan el pronóstico de hipertiroidismo tratado con drogas antitiroideas.

Otros estudios muestran una clara discordancia entre el estrés y la enfermedad de Graves de forma que *cuestionan su relación.*

Gray, J y Hofflenberg, R (1985), en un estudio retrospectivo con 50 pacientes con tirotoxicosis (11 mujeres y 39 hombres), no encuentran diferencias significativas en el número y naturaleza de los eventos estresantes de la vida en los seis meses previos al inicio de la tirotoxicosis respecto de 50 sujetos con bocio no tóxico, si bien en su estudio no establecen diferencias entre enfermedad de Graves y otras causas de tirotoxicosis.

Chiovato, L et al. (1998), en un estudio prospectivo con 87 pacientes italianos (70 mujeres y 17 hombres), con trastorno de pánico, entre uno y 30 años de evolución, no encuentran relación entre este trastorno de ansiedad y el desencadenamiento del hipertiroidismo. Los autores especularon con un fracaso de la activación del eje HPA a través del estrés endógeno que implica el trastorno de pánico opuesto al estrés debido a los eventos de la vida como posible causa de que el trastorno de pánico no precipite hipertiroidismo.

Martin du Pan, RC (1998) estudió 98 pacientes con enfermedad de Graves para evaluar el papel desencadenante del estrés y del embarazo, poniendo de manifiesto

que el factor de estrés estaba presente en el 11% de los casos, porcentaje significativamente menor que el inducido por el embarazo (25%). Para este autor el papel del estrés como activador de la enfermedad es débil y dudoso respecto del papel del embarazo y del período post-parto.

Relación de la enfermedad de Graves con trastornos psicológicos

Algunos autores han analizado la posible relación entre enfermedad tiroidea autoinmune y trastornos psicológicos. Algunos trastornos psicológicos, como la ansiedad y la depresión, son frecuentes en los pacientes con hipertiroidismo. El trastorno psíquico más frecuentemente encontrado es el depresivo, que adopta la forma de depresión por agotamiento, con intensa ansiedad acompañante y frecuentes manifestaciones vegetativas si bien la existencia de depresión no correlaciona necesariamente con la gravedad del hipertiroidismo. Por otro lado, la ansiedad acompaña habitualmente a los trastornos hipertiroideos y el nivel de gravedad de la ansiedad sí correlaciona con el grado de gravedad del hipertiroidismo, lo que sugiere que se trata de un efectos directo de las hormonas tiroideas sobre las estructuras cerebrales y especialmente sobre el sistema adrenérgico.

Weller, MP (1984) informa del primer caso de enfermedad de Graves desarrollada 11 meses después del diagnóstico de agorafobia. Matsubayashi, S et al. (1996) describieron dos casos de pacientes eutiroideos con trastorno de pánico que desarrollaron enfermedad de Graves cuatro años después del diagnóstico psiquiátrico, sugiriendo que este trastorno de ansiedad podría constituir un factor de predisposición a la enfermedad de Graves. Chiovato, L et al. (1998), que estudiaron la incidencia de enfermedad de Graves en 87 pacientes con trastorno de pánico, no encuentran relación entre ambos trastornos. En niños también se ha informado de una relación entre depresión y enfermedad de Graves. Morillo, E & Gardner, LI (1979) informan del caso de dos niñas y dos niños de edades comprendidas entre los ocho y los 14 años en que la experiencia de separación se relacionó con el comienzo o la recaída de la enfermedad de Graves. En tres casos, la circunstancia desencadenante fue la muerte de un pariente cercano y en el cuarto caso, la separación traumática de su madre. Los autores sugieren que el agotamiento de monoaminas cerebrales asociadas con el estado de depresión, consecuencia de la situación de pérdida, originaría la activación del eje HPA con la consecuente supresión de la vigilancia inmunológica, lo que podría permitir la formación de la inmunoglobulina estimulante del tiroides que, junto a la susceptibilidad genética, podría dar lugar a la enfermedad de Graves. Lee, IT et al. (2003) evaluaron el papel de la ansiedad, la depresión y los eventos estresantes en el

hipertiroidismo en 86 pacientes asiáticos (39 hipertiroideos y 47 eutiroideos) atendidos ambulatoriamente. Los pacientes con hipertiroidismo mostraron mayores puntuaciones en ansiedad (evaluada por la Escala de Ansiedad de Hamilton - *HAM-A*), en depresión (evaluada por la Escala de Autoevaluación de la Depresión de Zung – *Zung Scale*) y en eventos estresantes (evaluado por la Escala de Reajuste Social - *SRRS*) que los eutiroideos y controles sanos. Es decir, en los pacientes con hipertiroidismo, la ansiedad, la depresión y los eventos estresantes eran más severos que en los que presentaban función tiroidea normal. Las pruebas funcionales tiroideas no relacionaron con los trastornos psicológicos. Harsch, I et al. (1992) investigaron la ansiedad, como rasgo constante de personalidad, en 19 pacientes hipertiroideos con enfermedad de Graves, y encontraron un mayor índice en estos pacientes respecto de la población sana. Por lo tanto, una ansiedad perceptiblemente elevada –que representa un factor de estrés interno constantemente elevado– parece estar presente en los pacientes con la enfermedad de los sepulcros. Dado que el estrés puede influir en el sistema inmune, un rasgo tan constante de la personalidad podría ser un factor de la predisposición para la enfermedad de Graves.

De lo expuesto hasta ahora se puede concluir que, desde el punto de vista clínico y epidemiológico, parece probable la relación entre estrés y enfermedad de Graves-Bassedow. Pero la evidencia para considerar a los eventos estresantes como un factor que contribuye al desarrollo y pronóstico de la enfermedad es circunstancial, y todos los estudios realizados hasta la fecha tienen diversas limitaciones como: 1. Problemas metodológicos generales. 2. La mayoría son de carácter retrospectivo. 3. Dificultad para definir el estrés y cuantificar los estresores. 4. El diferente impacto de los eventos estresantes sobre los individuos. 5. El sesgo de la memoria, ya que la enfermedad de Graves puede propiciar más el recuerdo de sucesos estresantes que en los controles sanos. 6. La imposibilidad de fechar con exactitud el comienzo de la enfermedad, ya que los síntomas están ausentes en la enfermedad subclínica, de forma que los eventos estresantes pueden ocurrir después de la enfermedad de Graves. 7. Diversos estudios investigan los sucesos estresantes doce meses antes del diagnóstico, en lugar de hacerlo antes de los primeros síntomas o signos. Algunos eventos podrían ocurrir entre el inicio y el diagnóstico. 8. La tirotoxicosis puede producir, como se ha señalado anteriormente, trastornos psicológicos y conductuales, como ansiedad y labilidad emocional que pueden influir en la percepción de los eventos estresantes; incluso algunos eventos puede ser la consecuencia en lugar del elemento desencadenante del desarrollo de la enfermedad. Por ello, la relación estrés-enfermedad de Graves sigue siendo controvertida y no admitida por todos los autores.

Posibles mecanismos implicados en el desencadenamiento de la enfermedad de Graves inducida por estrés

Los posibles mecanismos a través de los cuales podría incidir el estrés en el desencadenamiento de esta enfermedad estarían en relación con la respuesta de estrés, del sistema inmune y de los órganos diana.

Por un lado, si partimos de la base de que esta enfermedad ocurre en pacientes cuyo equilibrio inmune es frágil, podemos suponer que las respuestas de estrés pueden ser suficientes para alterar este equilibrio

La disfunción del sistema de estrés puede afectar la respuesta inmune dirigida al receptor TSH, a través de la modulación hormonal, de neurotransmisores y de citocinas en individuos genéticamente predispuestos. El eje HPA parece jugar un papel central en la relación entre estrés y enfermedad autoinmune ya que los GC tienen efectos versátiles en la modulación inmunológica. Varios modelos animales de autoinmunidad muestran algunos defectos del eje HPA. Diversos autores han propuesto que un defecto de los linfocitos T supresores antígeno-específicos es parcialmente responsable del comienzo de la enfermedad de Graves. El estrés puede originar un defecto generalizado del linfocito T supresor, y se pueden producir anticuerpos contra el receptor TSH como resultado de un defecto específico en la vigilancia inmunológica. La reacción de estrés en un sujeto genéticamente susceptible puede alterar la función linfocitaria o aumentar una respuesta inmune anterior y, por ello, iniciar la clínica de la enfermedad de Graves.

Los GC endógenos y las catecolaminas a concentraciones observadas durante períodos de estrés causan una selectiva supresión de la respuesta Th1 y un cambio hacia la inmunidad mediada por Th2. Este cambio a Th2 originado por la activación del sistema de estrés puede afectar al comienzo o al curso de la enfermedad de Graves ya que esta enfermedad es considerada generalmente como enfermedad predominantemente Th2: estos pacientes tienen significativamente mayores niveles de citocinas Th2. La enfermedad de Graves se asocia también con frecuencia a rinitis alérgica y procesos predominantemente Th2 están frecuentemente asociados con enfermedades alérgicas. No obstante, la desviación inmune hacia Th2 induce una significativa inhibición de la producción de anticuerpos contra el receptor TSH y una disminución de la prevalencia de hipertiroidismo en un modelo animal de enfermedad de Graves. Esto sugiere que no sólo la respuesta inmune Th2 sino que también la Th1 está involucrada en la patogénesis de la enfermedad de Graves. Ambas respuestas, Th1 y Th2, pueden participar y cooperar induciendo y sosteniendo la enfermedad, por lo que es difícil explicar el efecto del estrés en

la enfermedad de Graves sólo por un cambio a Th2. Davis, TF (2000) supone que la inmunosupresión inducida por estrés puede ser seguida por la hiperactividad del sistema inmune que podría desencadenar la enfermedad. Un argumento a favor de esta hipótesis estriba en que la disfunción tiroidea post-parto es mediada por un rebote del estado inmune suprimido durante el embarazo: la inmunidad materna se suprime durante el embarazo para que no se produzca el rechazo del feto, pero la actividad inmune se intensifica a niveles supranormales después del parto. Mujeres con anticuerpos positivos al receptor TSH durante el embarazo temprano tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Graves después del parto. Se sabe que existen varios trastornos autoinmunes post-parto como la hipofisitis autoinmune, la artritis reumatoide y la hepatitis autoinmune. Sin embargo, no es cierto que los mecanismos de inmunosupresión sean similares en períodos de estrés y durante el embarazo. Finalmente, se ha demostrado que en algunas enfermedades, como la diabetes tipo I o el lupus eritematoso diseminado, los autoanticuerpos están típicamente presentes muchos años antes de que se efectúe el diagnóstico. Aunque no hay estudios prospectivos relativos al desarrollo de anticuerpos contra el receptor TSH antes del comienzo de la enfermedad de Graves, es improbable que esta enfermedad suponga una excepción a estos hallazgos preclínicos.

Finalmente, respecto al órgano diana, en este caso el tiroides, hay que considerar la inervación vegetativa a través de la cual pueden incidir directamente los neurotransmisores. Dicha inervación es de tipo adrenérgico, colinérgico y peptidérgico (VIP, sustancia P, NPY, CCK y péptido relacionado con el gen de la calcitonina). La noradrenalina y el VIP liberan hormona tiroidea en ausencia de TSH. La acetilcolina inhibe la acción secretora de TSH y noradrenalina.

Por otro lado, desde el punto de vista inmune, la participación del estrés en la patogenia de la enfermedad parte del hecho de la infiltración linfocitaria por células T que estaría en relación con el título de anticuerpos antitiroideos; estos linfocitos, procedentes de la sangre periférica, reconocen el antígeno presentado por las células presentadoras. Los antígenos tiroideos, captados y procesados por dichas células, son expresados junto a moléculas HLA en la superficie celular produciéndose la correspondiente interacción antígeno-receptor. El estrés, como otros factores desencadenantes, puede alterar el mecanismo normal de presentación de los antígenos a las células T. También se ha sugerido que podría existir una anomalía oculta de los linfocitos T supresores, manifestación de un defecto parcial de la inmunorregulación, que se haría manifiesta en situaciones de estrés, o en un proceso infeccioso, etc. En estos casos las medidas terapéuticas lograrían la remisión inmunológica, a diferencia de los casos en los que cabe presumir un defecto completo, en cuyo caso sólo la destrucción de la glándula podría conllevar una remisión inmunológica.

Crisis tirotóxicas

Es un cuadro, como sabemos, muy grave que puede llevar a la muerte al paciente, y que cursa con hipertermia, pérdida de peso (pese al aumento de apetito), síntomas cardiovasculares (taquicardia, hipertensión, arritmias,...), neurológicos (nerviosismo, temblor, debilidad muscular,...) y gastrointestinales (vómitos, diarreas, dolor abdominal,...), en cuya patogenia son considerados tres factores: uno relacionado con la hormonas tiroideas (aumento o bien liberación rápida de las mismas); otro en relación con un estado de hiperadrenergia y, finalmente, con el aumento de la respuesta de los tejidos a la hormona tiroidea.

El estrés, además de su papel como desencadenante de enfermedad de Graves-Bassedow, también puede estar implicado en el desencadenamiento de crisis tirotóxicas, bien sea en pacientes previamente conocidos como hipertiroideos, o desconocidos como tales hasta entonces.

1.2. Hipotiroidismo

Es consecuencia de un proceso autoinmune: la tiroiditis, con dos formas: el mixedema primario (que es una variante atrófica de la tiroiditis) y la tiroiditis de Hashimoto. El mixedema primario representa la forma habitual de hipotiroidismo espontáneo en el adulto, especialmente en mujeres. Representa el estadio final de un proceso inflamatorio crónico similar a la tiroiditis linfocitaria crónica. Existen anticuerpos frente a la tiroglobulina y microsomas. La tiroiditis de Hashimoto se caracteriza por la existencia de bocio e hipotiroidismo, aunque son posibles tanto el eutiroidismo como el hipertiroidismo. Es más frecuente también en mujeres. Se asocia a otras enfermedades autoinmunes como alopecia areata y vitíligo, enfermedad de Addison autoinmune, etc.

Partiendo del hecho de que el CRH puede producirse en diversas zonas afectadas de procesos inflamatorios, donde este péptido actúa como citocina proinflamatoria, Scopa, CD et al., (1994) investigaron la presencia de CRH inmunorreactivo (IrCRH) en la enfermedad autoinmune tiroidea así como en trastornos que cursan con reacción inflamatoria en esta glándula (procesos tumorales tiroideos, tiroiditis, bocios nodulares y adenoma folicular). Este estudio mostró la presencia de IrCRH especialmente en enfermedades relacionadas con fenómenos autoinmunes, como la tiroiditis, sugiriendo que este neuropéptido puede estar directa o indirectamente involucrado en procesos inflamatorios originados en la glándula tiroides. Estudios más recientes (Webster, EL et al., 1998) han encontrado cantidades elevadas de IrCRH en la tiroiditis de Hashimoto (como en otros procesos inflamatorios como artritis reumatoide y colitis ulcerosa), con niveles similares a los observados en el

sistema porta hipofisario. También se ha demostrado la presencia de mRNA de CRH y receptores de CRH en las células inflamatorias, habiéndose identificado a los mastocitos como importantes células diana para CRH. En otros capítulos se ha hecho notar que el sistema nervioso periférico, incluyendo neuronas postganglionares simpáticas y fibras sensoriales tipo C, contribuyen también a la producción de IrCRH en los focos inflamatorios, lo que puede servir de nexo entre estrés y procesos inflamatorios, en general, y enfermedad de Hashimoto, en particular.

El estrés podría jugar algún papel en la exacerbación de la tiroiditis. Está descrito el caso de una mujer de 65 años diagnosticada de tiroiditis de Hashimoto que, unos días después de haberse librado de perecer ahogada, presentó un rápido aumento de la glándula tiroides con incremento de anticuerpos antimicrosomiales (TPO), obteniéndose una regresión de estas alteraciones a los niveles presentes antes del suceso estresante, tras dieciocho meses de tratamiento con tiroxina (Martin du Pan, RC., 1997). Sin embargo, un estudio realizado por este mismo autor con 95 pacientes de tiroiditis de Hashimoto muestra que el estrés fue el factor desencadenante en el 6% de los casos, el mismo porcentaje que se encontró en relación con los nódulos tiroideos benignos, lo que cuestiona el papel del estrés en el desencadenamiento de esta enfermedad autoinmune tiroidea (Martin du Pan, RC., 1998).

Oretti, RG et al. (2003), en un estudio diseñado para analizar la posible asociación entre los acontecimientos de la vida y el desarrollo de disfunción tiroidea post-parto en 115 embarazadas con autoanticuerpos tiroideos y 123 embarazadas con autoanticuerpos negativos, pusieron de manifiesto que las mujeres que desarrollaron disfunción tiroidea no informaron de un exceso de eventos estresantes (totales, negativos o neutros) en el año precedente, no existiendo diferencias en el número de eventos de la vida entre las mujeres con autoanticuerpos positivos y negativos.

Strieder, TG et al. (2005) evaluaron la asociación entre anticuerpos TPO, un marcador temprano de enfermedad tiroidea autoinmune, y estrés autoinformado en un conjunto de 759 mujeres eutiroideas de las que 183 presentaban anticuerpos positivos anti-TPO. Los eventos estresantes recientemente experimentados, las molestias diarias y las puntuaciones en afecto positivo y negativo fueron similares en las mujeres con anticuerpos positivos y negativos, concluyendo que el estrés no se asocia con la presencia de anticuerpos TPO en mujeres eutiroideas.

En conclusión, el inicio y curso de la tiroiditis de Hashimoto es, a menudo, insidioso y los pacientes no muestran síntomas hasta que desarrollan un hipotiroidismo abierto o un bocio, haciendo difícil de evaluar el papel del estrés en el desencadenamiento y curso de la enfermedad.

1.3. Síndrome de Cushing

Con este término expresamos el cuadro clínico –manifestaciones clínicas y metabólicas– resultante de la exposición prolongada de los órganos y tejidos a un exceso de glucocorticoides de cualquier procedencia: endógena o exógena.

- De origen endógeno es la hiperplasia suprarrenal bilateral producida por aumento de ACTH de origen hipofisario (tumores o hiperplasia hipofisaria primaria o secundaria a un exceso de CRH) u originada en tumores malignos no endocrinos, que darían lugar a la síntesis de péptidos similares al ACTH y/o similares al CRH; como es el caso del cáncer de pulmón (carcinoma o adenocarcinoma bronquial).
- La procedencia exógena hace referencia a la administración prolongada de glucorticoides para el tratamiento de diversas enfermedades que originan un Cushing yatrógeno.

El diagnóstico de síndrome de Cushing se basa en las manifestaciones clínicas y en la realización de diversas pruebas analíticas como son: a) nivel plasmático del cortisol; b) ritmo circadiano de cortisol; c) cortisol en orina; d) test de supresión con dexametasona; y e) respuesta a la hipoglucemia con insulina. El diagnóstico etiológico se basa en la realización de otras pruebas complementarias: a) determinación plasmática de ACTH; b) supresión con dexametasona a dosis altas; c) prueba de la metopirona; y d) administración de CRH. De esta forma tendríamos que diferenciar dos posibilidades: A) Con ACTH indetectable: tumor benigno o maligno suprarrenal. B) Con ACTH detectable: enfermedad de Cushing (que es el síndrome de Cushing de origen hipofisario) y síndrome de Cushing por producción ectópica de ACTH o CRH.

Una vez realizadas estas breves consideraciones diagnósticas nos planteamos de qué forma puede verse afectado un síndrome de Cushing por situaciones de carácter estresante.

Realmente desde el punto de vista hormonal entre la respuesta de estrés y el síndrome de Cushing existe una clara coincidencia: aumento de CRH, de ACTH y de cortisol. De esta forma ante una enfermedad de Cushing, las situaciones de estrés pueden jugar un papel no despreciable particularmente en los accesos de hipercorticismo. Si se trata de un Cushing de origen suprarrenal, en que existen niveles incrementados de cortisol pero los de ACTH son indetectables, el estrés al incrementar los niveles de CRH y ACTH (puesto que el eje hipotálamo-hipofisario se conserva) podría constituir un motivo de confusión diagnóstica.

En el síndrome de Cushing se han encontrado, asimismo, diversas alteraciones inmunes: cierta disminución en el porcentaje de células CD4, incremento en el porcentaje de células CD8, disminución de la proporción CD4/CD8 y cierta reducción en la actividad de las células NK; esta desregulación inmune en los pacientes con síndrome de Cushing estaría en relación, al menos en parte, con el incremento de las hormonas del eje HPA.

Se ha informado, sobre la base de un estudio llevado a cabo con 56 pacientes (Bastin, C et al., 1981), que en los pacientes con enfermedad de Cushing se pueden encontrar algunos rasgos psicológicos como son: hiperadaptación, con un sistema de represión rígido, que oculta una ansiedad importante; necesidad de aprobación, apreciación y reconocimiento; intensa dependencia de relación afectiva familiar y profesional. También se encontraron rasgos obsesivos (conciencia escrupulosa, actividad compulsiva) así como rasgos maníacodepresivos. Estas características de personalidad hacen a estos enfermos más vulnerables al estrés emocional.

Algunas observaciones clínicas sugieren que los acontecimientos estresantes pueden desempeñar un papel etiológico en la enfermedad de Cushing. En el estudio de Bastin anteriormente citado se pudo establecer que el inicio de la enfermedad de Cushing ocurrió unos meses después de situaciones de estrés prolongado. Sonino, N et al. (1988) investigaron en 30 pacientes con síndrome de Cushing (26 con una forma hipofisodependiente; tres con un adenoma suprarrenal y uno con carcinoma suprarrenal) y en 30 controles normales, los acontecimientos que ocurrieron en los 12 meses previos a las primeras manifestaciones de la enfermedad. Los pacientes informaron de un número significativamente mayor de acontecimientos estresantes indeseables e incontrolados que el grupo control. Para los autores estos resultados son sugerentes de una relación causal entre acontecimientos estresantes y las formas hipotálamo-hipofisarias del síndrome de Cushing. Estudios controlados posteriores han encontrado hallazgos similares a este respecto (Sonino, N & Fava, GA, 1998).

1.4. Hiperprolactinemia

Las causas de hiperprolactinemia pueden dividirse en cuatro grandes grupos: iatrogénica, refleja, funcional y tumoral.

A. Iatrogénica

Las drogas que inducen hiperprolactinemia la llevan a cabo a través de diferentes mecanismos de acción: 1) Por depleción de las reservas de dopamina: reserpina. 2) Por bloqueo de la fijación al receptor de dopamina: fenotiacinas, butirofenonas,

benzodiazepinas, metoclopramida, domperidona, sulpiride. 3) Por interferencia con la síntesis de dopamina: alfa metil dopa. 4) Por inhibición de la liberación de dopamina: opiáceos. 5) Por bloqueo de la fijación al receptor H2: cimetidina, ranitidina, difenhidramina. 6) Por bloqueo de los canales del calcio: verapamil. 7) Por mecanismo desconocido o mixto: antidepresivos tricíclicos, derivados de la papaverina, estrógenos.

B. Refleja

Es la que se produce por un estímulo anómalo del arco reflejo que en condiciones normales produce la hiperprolactinemia de la lactancia. Las causas más frecuentes son: las cicatrices postoperatorias de cirugía mamaria, las fracturas costales, las quemaduras de la pared torácica y el herpes zoster.

C. Idiopática o funcional

Existe un considerable número de pacientes en los que no puede demostrarse una causa aparente entre las señaladas anteriormente y que no tienen evidencia de tumor hipotalámico o de la hipófisis; se consideran como idiopáticas o funcionales, suponiendo que existe alguna alteración en los mecanismos de neurotransmisión central. Mecanismos propuestos son: la alteración en la síntesis, liberación o metabolismo postsináptico de la dopamina, por alteración de otras vías de transmisión como la serotoninérgica, o por liberación excesiva de un factor liberador de prolactina hipotético, que aún no ha sido identificado.

Entre las hiperprolactinemias funcionales se pueden mencionar las producidas por anovulación, por estrés y por hipotiroidismo. En algunos casos se puede encontrar hiperprolactinemia sin que exista mayor alteración en los ciclos o la presencia de galactorrea; estos casos pueden ser secundarios a la mayor secreción de las formas grandes de prolactina que tienen menor actividad biológica; se ha sugerido que la formación de estas macromoléculas puede ser el resultado de anticuerpos circulantes contra la prolactina. En la insuficiencia renal crónica entre el 20% y el 30% de los pacientes exhiben hiperprolactinemia; ésta aumenta al 80% en aquellos casos en que es necesaria la hemodiálisis. La regresión de la hiperprolactinemia se observa después del transplante renal o al administrar vitamina D.

D. Orgánica o tumoral

La hiperprolactinemia hipotalámica incluye la interrupción del aporte de dopamina a la hipófisis por la sección del tallo o por la presencia de tumores

intraselares expansivos que se incrustan en el tallo de la hipófisis. En estos casos el aumento de la prolactina se presenta por pérdida del efecto supresor de la dopamina.

El trastorno de la hipófisis más frecuente es el adenoma secretor de prolactina, pero otros tumores de la hipófisis pueden estar implicados. En algunos casos es frecuente encontrar la asociación con tumores que también secretan hormona del crecimiento.

Otras lesiones pueden conducir a la hiperprolactinemia por daño o compresión del sistema vascular de la hipófisis, entre ellas lesiones vasculares postencefálicas, tumores de la glándula pineal, tumores del tallo cerebral, el pseudotumor cerebral, aneurismas de la carótida e infartos vasculares hipotalámicos. En todos estos casos el diagnóstico se puede establecer a través de la historia clínica y la exploración radiológica.

Los prolactinomas se caracterizan por la existencia de un conjunto de células lactotropas no sometidas al freno de la dopamina endógena junto con un tono dopaminérgico elevado como consecuencia del estímulo de retroalimentación de la prolactina. Hay dos teorías que tratan de explicar la génesis de estos adenomas: 1) alguna alteración vascular impide la llegada de la dopamina hipotalámica a un grupo de lactotropos y 2) por alteración en el receptor hipofisario para dopamina que impide su adecuado reconocimiento. En contra de estas teorías está el hecho de que en la mayoría de los casos existe una respuesta adecuada al tratamiento con agonistas de la dopamina, pero se postula que la autonomía de las células hipofisarias podría ser reversible en presencia de dosis elevadas o con la llegada de la droga por vía sistémica.

Los adenomas secretores de prolactina generalmente son un problema de la vida adulta. Son los tumores hipofisarios más frecuentes y corresponden a cerca del 50% de todos los adenomas hipofisarios encontrados en las autopsias. Clásicamente se dividían, según sus características de tinción, en eosinófilos, basófilos o cromófobos, pero actualmente no se encuentra utilidad clínica en esta clasificación. La incidencia exacta de este trastorno es desconocida; en series de autopsia se ha encontrado entre un 9% y un 27%; la edad de aparición, entre 2 años y 86 años con una mayor incidencia en la sexta década de la vida; la distribución por sexos es igual, siendo más frecuentes las manifestaciones clínicas en las mujeres, probablemente por la actividad de los estrógenos sobre los lactotropos en la hipófisis.

Los efectos del estrés sobre la prolactina son de sobra conocidos y han sido ampliamente expuestos en el capítulo 12. Sin embargo, apenas existen datos acerca de la relación entre los eventos estresantes y el inicio de hiperprolactinemia. A este

respecto hay que consignar un estudio caso-control recientemente llevado a cabo por Sonino, N et al. (2004). Estos autores investigaron la posible influencia de eventos estresantes recientes en el desencadenamiento de la hiperprolactinemia de 52 pacientes (45 mujeres y siete hombres), comparando los resultados con 52 controles normales. Treinta y tres pacientes presentaban un prolactinoma y el resto hiperprolactinemia idiopática. Fueron excluidos los que presentaban otras patologías adicionales o con hiperprolactinemia iatrogénica. Todos los pacientes y los controles fueron entrevistados en relación con la existencia de eventos estresantes durante los doce meses que precedieron a los primeros signos de hiperprolactinemia. Los pacientes manifestaron significativamente más eventos estresantes que los controles normales y la misma diferencia se encontró entre los pacientes con depresión respecto de los que carecían de ella. Todas las categorías de sucesos fueron más frecuentes, a excepción de aquellos en los que el paciente podía ejercer algún control. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con prolactinoma y con hiperprolactinemia idiopática. Los autores concluyen que dentro de la complejidad de los fenómenos implicados en la patogénesis de la hiperprolactinemia, los hallazgos de este estudio dan énfasis al posible papel del estrés emocional en la patogénesis de la hiperprolactinemia tumoral o idiopática.

2. Procesos metabólicos

2.1. Dislipemias

El estrés en un factor que puede modificar también diversos parámetros lipídicos. Estudios experimentales con ratas muestran alteraciones de las fracciones lipídicas en respuesta a diversas situaciones estresantes como la inmovilización o el transporte:

a) Sesenta y seis ratas Wistar (31 machos y 35 hembras), tras privación de alimento durante 10 horas, fueron sometidas a un estrés de inmovilización por un período de tiempo similar. El grupo de control estuvo constituido por otras 58 ratas de ambos sexos sometidas a un ayuno de 20 horas. Como dato adicional, un alto porcentaje de los animales inmovilizados (el 94% de los machos y el 85% de las hembras) presentaron lesiones gástricas. Respecto a los parámetros lipídicos, se observó en los machos un incremento del colesterol total como consecuencia del aumento de las distintas fracciones: VLDL, LDL y HDL-1. En las hembras, por contra, no se observó ninguna modificación significativa en el colesterol plasmático si bien se evidenció un ligero, aunque significativo, incremento de Col-VLDL y Col-LDL. Los triglicéridos (TGR) aumentaron en ambos sexos como consecuencia del incremento de TGR en todas las clases de lipoproteínas, con excepción de las HDL-2 en ambos sexos y de VLDL en

machos (Ruíz de Gordoa, JC et al., 1994). Bryant, HU et al. (1988), que sometieron a ratas a un estrés de inmovilización imprevisible y encontraron un incremento en los niveles de colesterol que fue bloqueado con la administración previa de naltrexona (antagonista opioide), sugieren la participación del sistema opioide endógeno en la hipercolesterolemia inducida por estrés.

b) En otro estudio, las ratas fueron sometidas a un estrés de transporte, entendiendo como tal el originado por el traslado de ratas a un nuevo animalario. Las determinaciones de lipoproteínas entre cuatro y 6 días después de su llegada dieron como resultado un incremento de colesterol VLDL y LDL de entre 71%-84% respecto a los casos control (ratas ya aclimatadas al animalario). Como datos adicionales se encontraron en las primeras unos niveles de noradrenalina (NA) y adrenalina (ADR), asimismo, elevados (NA = más de 4 veces; ADR = 3 veces más); en cambio, los niveles de dopamina fueron muy inferiores (alrededor de 34 veces menos) respecto a los casos control (Olubadewo, JO et al., 1994). Resultados similares, es decir, incremento de LDL y VLDL y catecolaminas son registrados por Olubadewo, JO et al. (1994) en ratas sometidas a un estrés de las mismas características.

2.1.1. Colesterol

El colesterol es, como sabemos, un esterol precursor de las hormonas esteroides y ácidos biliares y que tiene un carácter básico estructural, formando parte de la membrana y orgánulos celulares. Sólo se encuentra en animales y al no poder ser degradado en el organismo es eliminado por el aparato digestivo (como colesterol libre o en forma de ácidos biliares).

La relación entre estrés y variaciones de los niveles de colesterol ha sido bien establecida. En la década de los años 50 ya se constataron los efectos del estrés sobre la variabilidad del colesterol plasmático. Así, se ha informado de niveles más altos de colesterol en relación con los períodos de mayor estrés autopercibido y que sujetos que llevaban un diario de acontecimientos de su vida mostraron una correlación firme entre los incrementos más significativos del colesterol y los acontecimientos emocionalmente estresantes. Se han señalado amplias variaciones del colesterol en períodos de estrés en estudios realizados a nivel ocupacional, con valores que oscilan entre un 8% y un 65% de elevación. En este sentido, Siegrist, J et al. (1988), en un estudio prospectivo y seguimiento de dos años con una muestra de 416 trabajadores de *cuello azul* de mediana edad que presentaban estrés crónico profesional, pusieron de manifiesto un significativo incremento del índice aterogénico (proporción Col-LDL/Col-HDL). En estudiantes de medicina del sexo masculino se ha constatado que, en época de exámenes, el colesterol aumentaba una media del 10% y que, en el intervalo entre unas pocas horas antes y 48 horas

después de un examen final, ascendía al 20% (este incremento se asoció al Colesterol-LDL). Otros estudios realizados con estudiantes de ambos sexos han constatado mayor aumento de colesterol en el sexo femenino (media de 16,5%) que en el sexo masculino (media del 11%). En personal militar de la Academia del Ejército del Aire de los EE.UU., se constataron también incrementos variables de las cifras de colesterol que, en casos determinados, como en pilotos novatos en maniobras acrobáticas, llegó a alcanzar hasta un 36% de incremento. En entrevistas estresantes se han observado incrementos de colesterol de hasta 70 mg. Situaciones de insatisfacción laboral o en estados emocionales fuertes se han acompañado de cifras de colesterol de hasta un 25% superiores. Algunos autores que han estudiado en hombres de 40-49 años los efectos de actividades laborales que exigen un intenso esfuerzo mental informan de cambios en los niveles de lípidos con tendencia a la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, con predominio de dislipemia tipo II en el 25,8% de los casos (Chernigovskaia, SV et al., 1984). Algunos estudios, por el contrario, no han mostrado alteraciones significativas del colesterol: es el caso de sujetos con tareas monótonas que exigen una atención mantenida y que fueron sometidos a diversas situaciones estresantes: unas de carácter físico, como sonidos y luces; otras en forma de incomodidad física o, finalmente, de crítica ante la ejecución de su trabajo; o bien en situaciones de estrés académico (Niaura, R et al. 1991). La explicación de esto puede estribar en que no sería el estrés, en sí mismo, el que media las alteraciones lipídicas sino el estrés percibido con la consiguiente activación emocional. En este sentido, una investigación con 941 mujeres mostró que el aumento en los niveles de la proporción LDL/colesterol HDL estaba más relacionado con la activación emocional que con el estrés informado (Melaned, S., 1994).

Un estudio con pilotos de aerolíneas investigó la posible influencia en los lípidos de situaciones de estrés agudo y crónico. En un grupo de noventa y dos varones y ocho mujeres se investigaron los niveles de lípidos y lipoproteínas así como medidas de estrés percibido y grado de afectación en situaciones de estrés profesional crónico bajo/alto y de estrés agudo experimental; la mayoría de los parámetros lipídicos aumentó significativamente, si bien la respuesta a los diferentes estresores no mostró una asociación consistente, encontrándose una significativa correlación en la respuesta de las apoproteínas, tanto al estrés agudo como al crónico, pero no del colesterol total (CT), del col-LDL y del col-HDL. El estudio se completó con el análisis de la posible influencia sobre la reactividad lipídica al estrés crónico de determinadas variables como la dieta, la actividad física y el sueño, no encontrándose ninguna influencia de las mismas sobre la respuesta de los lípidos. Durante el estrés agudo, en que se determinaron catecolaminas, cortisol, volumen plasmático y parámetros cardiovasculares, la respuesta de los lípidos aterogénicos mostró una moderada correlación con la reactividad cardiovascular, la adrenalina y el cortisol. En los sujetos en que el estrés

agudo indujo una respuesta de la presión arterial diastólica, los niveles de lípidos en condiciones de estrés crónico eran superiores a los de los sujetos en los que no se observó dicha respuesta. Otro estudio de los mismos autores en que analizaron los efectos de un estresor agudo sobre la respuesta cardiovascular y los niveles de lípidos en hombres con y sin historia familiar de infarto de miocardio, puso de manifiesto que, en los primeros, la reactividad mostrada por el CT y el col-LDL era significativamente mayor que en los que carecían de antecedentes familiares de cardiopatía coronaria. Los autores dan apoyo a la hipótesis de que las alteraciones lipídicas durante el estrés pueden ser clínicamente significativas y biológicamente importantes, especialmente en personas con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica que, como sabemos, supone un factor de riesgo de morbididad cardiovascular, no atribuyendo estos resultado a la existencia de artefacto alguno; asimismo sugieren que los factores y procesos que regulan las variables lipídicas durante el estrés pueden diferir según se trate de situaciones de estrés agudo o de estrés crónico (Stoney, CM et al., 1999).

Otros estudios, tanto con mujeres como con adultos jóvenes han mostrado incrementos de CT, col-LDL y col-HDL tras ser sometidos a tareas estresantes de laboratorio. En estos casos, dichas alteraciones se han asociado con aumentos del hematocrito, de la hemoglobina, del recuento de células, rojas y blancas (Patterson, SM et al., 1995) y de la concentración de proteínas totales y viscosidad del plasma (Muldoon, MF et al., 1995). McCann, BS et al. (1995) analizaron si el estrés psicológico (tarea estresante de laboratorio) y la infusión de adrenalina incrementaban las concentraciones de lípidos y apoproteínas en normolipémicos y pacientes con hiperlipemia. Ambos indujeron el incremento de las concentraciones de col-LDL, col-VLDL, col-HDL y de apo B. El aumento de adrenalina durante el estrés psicológico correlacionó con el aumento de ácidos grasos libres y de triglicéridos durante y después de la tarea estresante. Recientemente, este mismo autor ha realizado otro estudio con objeto de determinar si el estrés profesional episódico modificaba los lípidos y apoproteínas (McCann, BS et al., 1999). Para ello utilizó una muestra de 173 abogados en los que se practicaron determinaciones de colesterol, triglicéridos y apolipoproteínas durante los períodos de gran carga de trabajo. Los abogados aportaron datos de estrés percibido, carga de trabajo y presión en el tiempo y se midieron el cortisol, la presión arterial y la frecuencia cardíaca para verificar si la carga de trabajo se asociaba con niveles elevados de estrés. Tanto los triglicéridos como la apo B aumentaron durante los períodos de sobrecarga laboral. No se evidenciaron modificaciones de la ingesta alimentaria o en la práctica de ejercicio físico que, como sabemos, pueden modificar la concentración de lipoproteínas plasmáticas. Es decir, el estrés psicológico que conlleva una alta carga de trabajo durante un corto período de tiempo, se asocia con un cambio en la concentración de lipoproteínas plasmáticas aterogénicas. De

esto se puede deducir que los efectos a largo plazo del incremento de la concentración de lípidos aterogénicos inducido por estrés, pueden ser importantes para el desarrollo de aterosclerosis coronaria.

Algunos autores (Helminan, A et al., 1999) que han estudiado la posible influencia de los cambios del entorno social, tanto negativos como positivos, han encontrado que si bien los primeros no mostraron influencia alguna en los niveles de colesterol sérico, los cambios positivos predijeron una significativa reducción del colesterol total y del col-LDL. No obstante, Strauss-Blasche, G et al. (2003) han demostrado que la disminución de los niveles de estrés en el contexto de una situación estresante crónica (laboral y doméstica) conduce a una disminución de los niveles de LDL y del índice LDL/HDL.

La contribución del sistema β-adrenérgico en el incremento de colesterol inducido por estrés ha sido estudiado experimentalmente. Administrando diversos beta-bloqueantes: propanolol, no selectivo; atenolol, (β_1 específico) y butoxamina, (β_2 específico), se pudo demostrar que con los dos primeros se atenuaba el incremento de colesterol inducido por estrés, mientras que con el tercero no se obtenía ningún efecto (Brennan, FX Jr. et al., 1996). Según estos datos, el incremento de colesterol en el estrés podría estar mediado por un mecanismo catecolaminérgico, a través de la liberación de ácidos grasos no esterificados.

2.1.2. Triglicéridos

Son triacil-glicéridos constituidos por la unión de un glicerol con tres ácidos grasos que tienen como característica fundamental proporcionar gran cantidad de energía en su catabolismo intracelular; son, asimismo, constituyentes de fosfolípidos, moléculas estructurales de la membrana celular, orgánulos intracelulares y lipoproteínas.

En períodos de estrés se han observado mayores variaciones en los niveles de triglicéridos respecto a los del colesterol que oscilan desde reducciones del 33% hasta incrementos del 100%.

Un estudio de laboratorio que evaluó en sujetos sanos la influencia del estrés mental en los niveles de lípidos y lipoproteínas muestra que el estrés mental se asocia con un aumento de las concentraciones post-prandiales de lipoproteínas ricas en triglicéridos, sugiriendo que esta hiperlipemia postprandial puede ser un mecanismo contribuyente a un mayor riesgo de patología isquémica cardíaca en personas estresadas. (Le Fur C et al., 1999).

Stoney, CM et al. (2002) estudiaron, en 35 hombres y 35 mujeres (pre- y postmenopáusicas) de mediana edad, los efectos del estrés agudo sobre los triglicéridos. Para ello, sometieron a todos los voluntarios a diversas pruebas de estrés de laboratorio tras la administración por vía intravenosa de una emulsión de grasa. Los resultados mostraron una significativa disminución durante el estrés del índice de aclaramiento de la grasa exógena. Las mujeres presentaron un aclaramiento más eficaz que el de los hombres, si bien los resultados no se vieron afectados por el estado postmenopáusico. Los autores sugieren que el aumento de lípidos inducido por estrés puede ser debido a una disminución de su aclaramiento.

Factores implicados en las variaciones lipídicas dependientes del estrés (Figura 21.1)

Son, principalmente, las catecolaminas, el ACTH, el cortisol, la hormona de crecimiento y la hemoconcentración.

A. Catecolaminas

Las catecolaminas pueden influir en el metabolismo lipídico por varios mecanismos:

1. Suprimiendo los receptores de LDL. Estos receptores parecen estar bajo el control del sistema nervioso simpático: la estimulación noradrenérgica suprime los receptores LDL; los betabloqueantes, por el contrario, pueden aumentar el colesterol total y las LDL.
2. Aumentando la actividad de la lipoproteinlipasa (enzima localizada en el endotelio de los capilares del tejido adiposo y músculo esquelético). Esta enzima se halla implicada en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TGR (quilomicrones y VLDL) del que resultan ácidos grasos, glicerol y partículas residuales:
   2.1. En el caso de los quilomicrones, el quilomicrón residual es captado por el hígado a través de un receptor específico, el LRP (proteína relacionada con el receptor de LDL), que reconoce la ApoE de esta partícula.
   2.2. En el caso de las VLDL, las partículas residuales son las IDL, que pueden seguir dos caminos: captación por el hígado a través de los receptores ApoB 100 E o transformación en LDL que transporta ésteres de colesterol y apo B 100.
3. Disminuyendo la insulina, por lo que la glucosa en lugar de ser utilizada para la lipogénesis en el tejido adiposo se desvía a la producción de triglicéridos en el hígado.

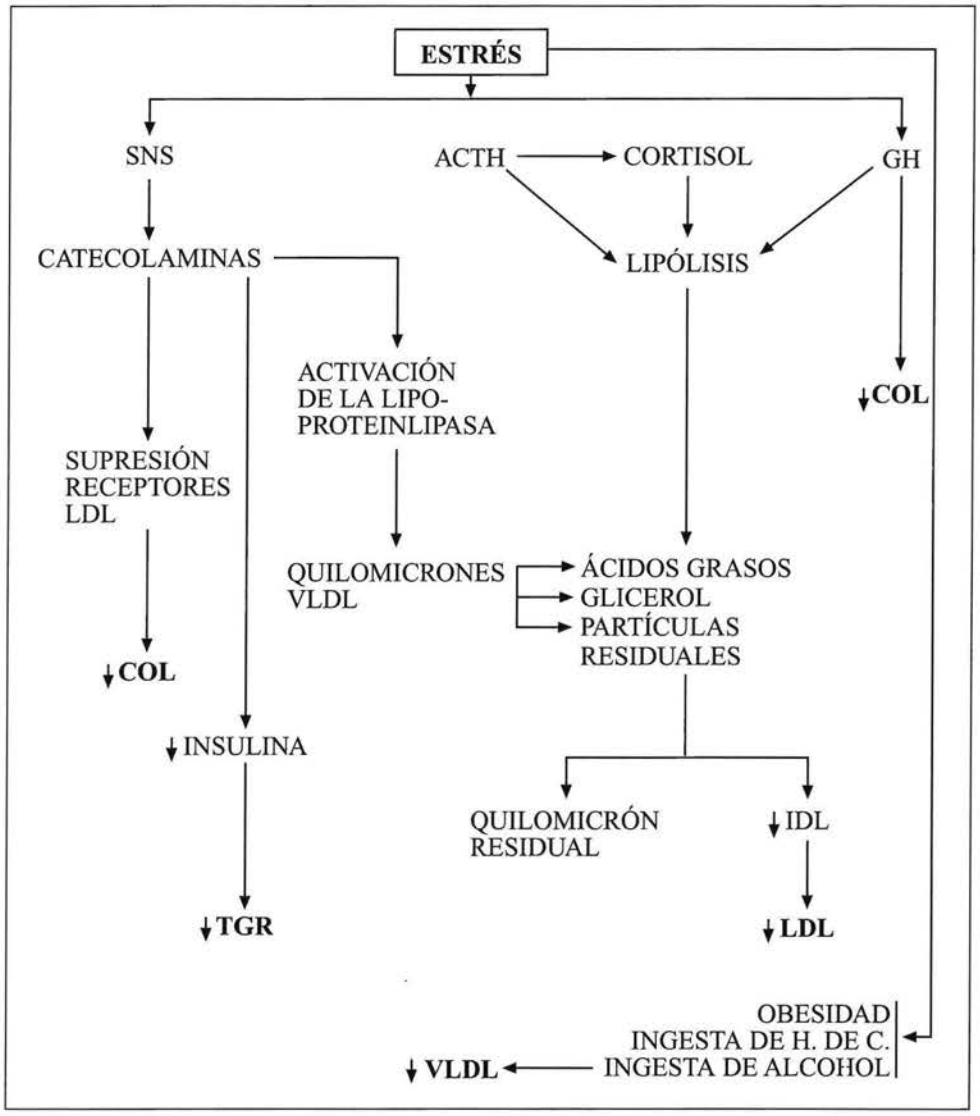


FIGURA 21.1. Posibles mecanismos implicados en las alteraciones lipídicas inducidas por estrés.

B. Cortisol

El cortisol tiene una acción lipolítica sobre el tejido adiposo que cursa con aumento de ácidos grasos y glicerol.

C. *ACTH y GH*

El ACTH y la GH tienen también acción lipolítica a la que hay que sumar el efecto hipercolesterolemiante de la GH; a esto hay que añadir que en situaciones mantenidas de estrés, sabemos que se originan determinadas conductas que implican riesgo de enfermedad como son el aumento de la ingesta de alimentos, en general, conducente en muchos casos a sobrepeso; el aumento de ingesta de alcohol y de hidratos de carbono, etc: a) en la obesidad se liberan mayor cantidad de ácidos grasos libres que aumentan la producción de VLDL (favorecido por el hiperinsulinismo y el estado de insulinorresistencia); b) la ingesta incrementada de alcohol y de hidratos de carbono da lugar a un aumento en la síntesis de ácidos grasos en el hígado, lo que se traduce por hipertrigliceridemia.

D. *Hemoconcentración*

La hemoconcentración pudiera ser el mecanismo preferentemente implicado en las alteraciones del colesterol y subfracciones del mismo observadas en situaciones de estrés agudo. En un estudio de laboratorio realizado por Muldoon, MF et al. (1992) con 26 sujetos a los que sometieron a pruebas de estrés mental (*Stroop* y tarea aritmética) y de cambio postural se observaron, en ambos casos, rápidas elevaciones de los niveles del colesterol junto con incrementos, asimismo, significativos de la hemoglobina y el hematocrito. Los autores sugieren, a la vista de estos datos, que la elevación del colesterol en situaciones de estrés agudo pueden ser reflejo de la hemoconcentración más que de una alteración del metabolismo lipoproteico. Patterson, SM et al. (1993) muestran que el estrés psicológico puede causar una rápida disminución del volumen plasmático con la consecuente hemoconcentración que podría justificar las alteraciones en los niveles de colesterol total y subfracciones y de triglicéridos. Estudios posteriores de Muldoon, MF et al. (1995) muestran una relación entre estrés y concentración de proteínas y viscosidad plasmáticas. A similares conclusiones llegan Patterson, SM et al. (1995). Más recientemente, Bachen, EA et al. (2002), en una muestra de voluntarios sanos del sexo masculino evaluaron los efectos de una prueba de estrés mental de 18 minutos de duración sobre los niveles de Colesterol total, HDL, LDL, ácidos grasos libres y triglicéridos, así como el posible mecanismo implicado en las posibles alteraciones. Los autores llegaron a la conclusión de que las elevaciones de Colesterol total, HDL y LDL eran causadas por la hemoconcentración acompañante, mientras que las elevaciones concomitantes de ácidos grasos libres y triglicéridos eran el resultado de los efectos metabólicos directos de la activación simpática.

Algunos autores, estudiando en hombres jóvenes y sanos la posible relación entre la recuperación del cortisol salivar tras la aplicación de dos estresores de

laboratorio (tarea aritmética y discurso) y factores psicológicos, cardiovasculares y metabólicos, ponen de manifiesto que los que presentaban mayor recuperación al estrés (valorada por las diferencias entre los niveles de cortisol después de cada tarea y los niveles de dicha hormona tras 30 minutos de reposo post-estrés), en los que el cortisol experimentaba altos niveles tras cada tarea, presentaban mayores niveles de Col-LDL y de la proporción Colesterol total/HDL, así como mayor activación psicológica con las tareas, sugiriendo que el índice de recuperación del cortisol al estrés se asocia con variaciones del riesgo metabólico.

Manifestaciones clínicas de las dislipemias por estrés

En clínica, las alteraciones lipídicas observadas por estrés pueden llevar al diagnóstico de hiperlipemia con fenotipo IIa o tipo IV, e incluso IIb. Pero probablemente es más frecuente el hecho de que pacientes con el diagnóstico previo de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, primaria o secundaria, sometidos a dieta y/o medicación presenten en los controles habituales resultados no acordes con un supuesto correcto seguimiento de las normas terapéuticas. No tener en cuenta la posible influencia de los sucesos estresantes en el perfil lipídico puede conducir a un planteamiento terapéutico más riguroso, ajustando más la dieta o aumentando la dosis de la medicación con el consiguiente riesgo de efectos secundarios de la misma.

2.2. Trastornos del metabolismo hidrocarbonado

2.2.1. Diabetes e intolerancia a la glucosa

La glucosa es un elemento fundamental para el buen funcionamiento de todo el organismo, pero en especial para el sistema nervioso que requiere un aporte asegurado de dicho elemento. Por esta razón los niveles de glucosa en sangre se mantienen dentro de unos límites que aseguren dicha función, de forma que en situación prolongada de ayunas no suele descender de 50 mg%. La glucemia normal se mantiene dentro de valores que oscila, en el individuo normal y en condiciones asimismo normales, entre 80 y 120 mg/dl.

Regulación de la glucemia

La regulación de la glucemia depende de diversos factores entre los cuales vamos a considerar, únicamente, los siguientes: 1. Catecolaminas. 2. Hormonas tiroideas. 3. Glucocorticoides. 4. Hormona de crecimiento.

1. Catecolaminas: a) estimulan la glucogenólisis en hígado, músculo y tejido adiposo (modulado por β-receptores); b) inhiben la síntesis de glucógeno; c) estimulan la neoglucogénesis hepática; d) estimulan la secreción de glucagón; e) inhiben la insulina.

El páncreas tiene inervación adrenérgica, colinérgica y peptidérgica; la noradrenalina produce disminución de la secreción de insulina, como indicamos anteriormente; la acetilcolina aumenta la secreción de insulina, glucagón y polipéptidos pancreáticos.

2. Hormona tiroidea: a) aumenta la glicólisis hepática; b) disminuye el glucógeno hepático; c) aumenta la glucogénesis; d) aumenta la glucogenólisis.

3. Glucocorticoides: a) estimulan la gluconeogénesis; b) disminuyen la captación de glucosa por las células (a excepción del corazón y el cerebro); c) aumentan la actividad de la enzima piruvato-carboxilasa lo que facilita la gluconeogénesis a partir del pirúvico; d) potencian y extienden la duración del aumento de la glucemia producida por glucagón, adrenalina y GH.

4. Hormona de crecimiento (GH): acción antiinsulina consistente en disminución del aprovechamiento celular de la glucosa.

El resultado final es el incremento de los niveles de glucemia.

Manifestaciones clínicas de los trastornos hidrocarbonados por estrés

En la práctica, en personas bajo situación de estrés agudo o crónico, pueden darse las siguientes situaciones clínicas:

A. Intolerancia a la glucosa

Es decir, un nivel de glucemia en ayunas normal pero patológico con la sobrecarga oral. Diversos factores pueden dar lugar a una respuesta anormal en la prueba de tolerancia a la glucosa oral en efecto mediado, al parecer, por la liberación de adrenalina. La adrenalina bloquea la secreción de insulina, estimula la liberación de glucagón y altera la acción de la insulina sobre los tejidos diana de modo que aumenta la producción de glucosa por el hígado y deteriora la capacidad para manejar su aporte exógeno. La ansiedad o estrés de la extracción de la sangre puede generar suficiente adrenalina para alterar el resultado analítico.

B. Desencadenamiento de diabetes

A este respecto es interesante consignar los resultados de un estudio llevado a cabo con Indios Pima que, en una proporción aproximada del 60%, terminan desarrollando diabetes tipo 2, comparados con un grupo de Caucasianos, que sólo la desarrollan el 5%. Partiendo de sujetos euglucémicos, la aplicación de una prueba de estrés mental (test aritmético) puso de manifiesto un aumento mantenido, durante y después del estrés, de la glucemia en los Indios Pima – 6.15 +/– 0.19 mM en estos últimos, y 5,22 +/– 0,20 mM en los Caucasianos – (Espósito del Puente, A et al., 1994). Mooy, JM et al. (2000), evaluaron en un grupo de caucasianos de edades comprendidas entre 50 y 74 años, sin historia de diabetes, el número de eventos estresantes mayores experimentados durante los cinco años previos antes de la realización de una prueba de tolerancia oral a la glucosa. Esto permitió diagnosticar diabetes a un 5% de los sujetos objetos de estudio. El número de eventos estresantes fue positivamente asociado con la prevalencia de diabéticos hasta entonces no detectados. Esto sugiere que, en las personas con predisposición para la diabetes, el estrés puede ser un factor coadyuvante en su desencadenamiento y/o mantenimiento. Otro ejemplo son los individuos con resistencia a la insulina en que el estrés crónico puede desencadenar una diabetes clara. No obstante, no está claro que el estrés pueda causar diabetes de *novo*. Parece más probable que el estrés origine una alteración de la glucemia en un paciente diabético, por otra parte, asintomático que a raíz de esta situación podría desarrollar manifestaciones clínicas, lo que conduciría al correspondiente diagnóstico.

C. Desajustes en los niveles de glucemia

En pacientes bajo tratamiento (tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2) pueden observarse alteraciones en los niveles de la glucemia que pueden confundir al paciente y al médico, confiados en que existe un correcto seguimiento del tratamiento dietético y/o medicamentoso. Es decir, el estrés puede afectar al control de la diabetes.

Diversos estudios apoyan esta relación. Goetsch, VL et al. (1990. 1993) informan de incrementos significativos de los niveles de glucemia en respuesta a pruebas de estrés en el laboratorio. Auslander, WF et al. (1993) informan de que un alto nivel de estrés familiar y niveles bajos de recursos familiares se relacionan con un control metabólico inadecuado en niños con DMID. Lloyd, CE et al. (1999), que estudiaron 53 adultos con diabetes tipo 1, informan que los eventos estresantes recientes se asocian con un inadecuado control de la diabetes [evaluado por los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1)] y que los estresores negativos, como

conflictos interpersonales, fallecimiento de un familiar cercano, relacionan con un peor control de la glucemia mientras que los estresores positivos se asocian, por el contrario, con un mejor control de la diabetes. Este estudio, no obstante, es de carácter retrospectivo, lo que añade un valor limitado a las conclusiones del mismo. Agardh, EE et al. (2003) que evaluaron la relación entre el estrés laboral, según el modelo de Karasek, con la diabetes tipo 2 en un numeroso grupo de trabajadoras suecas con edades comprendidas entre los 35-56 años muestran la asociación existente entre la baja capacidad de decisión y diabetes.

Se ha señalado también una relación positiva entre factores estresantes de la vida diaria con la glucemia reciente según un estudio de Aikens, JE et al., (1997). Los 55 pacientes objeto de estudio informaron del número e intensidad de las molestias diarias ocurridas durante una semana mientras se realizaban, paralelamente, determinaciones de la glucemia. La frecuencia e intensidad de las molestias estaba relacionada con la glucemia reciente (albúmina-glicosilada - GSA), siendo los estresores derivados del trabajo y de la familia/amigos los que presentaron una relación más fuerte con la GSA. La conclusión de este estudio es que la frecuencia y el impacto de estresores menores cotidianos presentan una relación positiva con la glucemia reciente, lo que no supone necesariamente una hiperglucemia crónica.

Hartermann-Heurtier, A et al. (2001) que analizaron la posible relación entre el control de la glucemia y las estrategias de adaptación al estrés secundario a la diabetes en 122 pacientes con DMID divididos en dos grupos: con "buen control" (HbA1 < 7,5%) y con "mal control" (HbA1 > 8,5%), ponen de manifiesto diferencias entre ambos grupos: los pacientes con buen control manejaban su situación de manera diferente (mayor frecuencia en las determinaciones de glucemia), tenían menos complicaciones y ponían mayor énfasis en estrategias de *coping* de resolución de los problemas.

Farell, SP et al. (2004) investigaron el papel de la distorsión cognitiva en las relaciones entre adhesión al tratamiento, estrés específico de la diabetes, estrés general y control metabólico (basado en los niveles de HbA1 y de glucemia) en un grupo de 143 jóvenes con diabetes tipo 1. Los mayores niveles de distorsión cognitiva se asociaron con mayor estrés (específica de diabetes y general). Los niveles más altos de estrés general condujeron a una conducta de menor adhesión al tratamiento y con ello del control metabólico (niveles altos de HbA1). Por otro lado, mayor estrés específico de diabetes condujo a un peor control metabólico así como a más estrés general. Es decir, los hallazgos son indicativos de que la distorsión cognitiva tiene un efecto indirecto sobre la adhesión al tratamiento en efecto probablemente mediado por el estrés. (*Entendemos como "distorsión cognitiva" los errores en el procesamiento de la información derivados de los esquemas cognitivos o supuestos personales. La distorsión cognitiva cursa con*

depreciación del autoconcepto y autoinfravaloración y constituye la fuente de todos los sentimientos negativos asociados al síndrome de la frustración).

Un estudio experimental de Delaunay, F et al. (1997), con ratones transgénicos generados por sobreexpresión del receptor de GC (GR) bajo el control del promotor de la insulina, con aumento restringido de la sensibilidad de las *células beta* a los GC, pone de manifiesto una disminución de la tolerancia a la glucosa debida a la disminución de la liberación de insulina, lo que indica que los GC inhiben directamente la liberación de insulina *in vivo*. De esta forma, las *células beta* se constituyen en objetivo de la acción diabetógena de los GC y ofrecen una posible explicación para las alteraciones de la glucemia inducidas por estrés.

D. Cetoacidosis diabética

El estrés puede contribuir a desencadenar una cetoacidosis diabética. White, K et al. (1984) estudiaron los factores físicos y psicológicos asociados con la recurrencia de cetoacidosis de 30 niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes estudiados vivían en familias en las que existía una disfunción psicosocial como conflictos interpersonales persistentes no resueltos, ausencia del padre en la familia, problemas económicos serios, ausencia de compromiso de la familia con la enfermedad diabética, etc. En la mayoría de los casos estas alteraciones ya se podían constatar antes del inicio de la diabetes. Muchos de estos niños desarrollaron problemas de personalidad y de conducta. Los episodios repetidos de cetoacidosis en algunos diabéticos juveniles se han asociado con una elevación anormal de ácidos grasos libres circulantes como consecuencia de estrés emocional.

Estrés, soporte social y control de la glucemia

Otros autores han analizado los efectos combinados del estrés y del soporte social sobre el control metabólico de la diabetes. Griffith, LS et al. (1990) evaluaron la relación entre estrés, apoyo social y regulación de la glucosa en 80 pacientes (cuarenta con DMNID y cuarenta con DMID). Ni el apoyo social ni el estrés mostraron asociación independiente con los niveles de HbA1, si bien sí se encontró una interacción significativa entre ambos parámetros. Así, en los casos de estrés bajo, la HbA1 no difirió significativamente para los grupos de alto o bajo apoyo social. Pero en los casos de mayor estrés la variación en el apoyo social se asoció con diferencias en el control metabólico, de tal forma que alto estrés con bajo apoyo social relacionó con mayores niveles de HbA1 que alto estrés y alto apoyo social. Estos resultados sugieren que durante las situaciones de estrés el soporte social puede actuar como amortiguador de los efectos fisiológicos y conductuales del estrés y permitir un mejor

control de la glucosa. Similares conclusiones obtienen Viner, R et al. (1996) en su estudio de 43 niños y adolescentes con DMID en el que las situaciones de estrés familiar afectan al control metabólico y el apoyo familiar atenúa dichos efectos.

Efectos del estrés en el tratamiento de la diabetes con antidiabéticos orales

Partiendo de la base de que muchos pacientes con diabetes tipo 2 se encuentran en tratamiento con antidiabéticos orales, se plantea una cuestión: ¿Qué efectos tiene el estrés sobre el control metabólico de los pacientes sometidos a tratamiento con sulfonilureas? En un estudio con 19 pacientes afectados de diabetes tipo 2 que siguieron tratamiento con glipizida o glibenclamina durante dieciséis semanas, con controles de glucemia basal en ayunas y de hemoglobina glicosilada, se puso de manifiesto una significativa correlación entre los parámetros bioquímicos indicados y las puntuaciones de estrés únicamente en los tratados con glipizida; es decir, el estrés no produjo efecto alguno sobre el control metabólico bajo tratamiento con glibenclamina (Jaber, LA et al., 1993).

Determinadas características farmacocinéticas de estos hipoglucemiantes podrían explicar, al menos en teoría, estas posibles diferencias. Así, la glibenclamina tiene una semivida de 10h-12 h y la duración de su efecto oscila entre 10 y 24 h, mientras que la semivida de la glipizida es más corta, entre 3 h y 7 h, y su efecto dura de 6 horas a 12 horas. Más estudios en este sentido permitirían corroborar, o no, los resultados anteriormente consignados y, sobre todo, ampliarlos utilizando los hipoglucemiantes de última generación.

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (forma clásica) es una enfermedad progresiva caracterizada por tres componentes: a) resistencia a la insulina en el músculo, tejido adiposo e hígado; b) déficit no autoinmune de la secreción de insulina por la célula beta; y c) producción aumentada de glucosa en el hígado en ayunas y postingesta, secundaria al aumento de la glucogenólisis y gluconeogénesis. Los dos primeros factores son claves en la patogenia de este tipo de diabetes.

La incidencia de diabetes tipo 2, que es un trastorno metabólico que representa el 90%-95% de los casos de diabetes, está incrementándose en parte por el aumento de prevalencia de la obesidad abdominal y de un estilo de vida sedentario. El aumento de peso se convertiría, para algunos investigadores, en el elemento clave de la patogénesis de la diabetes tipo 1 y 2, al constituirse como elemento iniciador de la insulinorresistencia, de la glucotoxicidad y de la apoptosis de *células beta* ("hipótesis

del acelerador", Wilkun, TJ., 2002). Un estudio de King, H et al. (1998) estima un incremento de la prevalencia de la diabetes tipo 2 para los países en desarrollo que podría afectar a 228 millones de personas (incremento del 170% respecto a la prevalencia de la enfermedad en 1995). En España la prevalencia estimada de diabetes tipo 2 para el año 2025 sería del 9,5% del total de la población (7,2% en 1995 y 7,3% en 2000). Aunque ha existido un amplio debate acerca de si este trastorno metabólico es debido principalmente a un defecto de la secreción de las *células beta* del páncreas o a la resistencia periférica a la insulina, aumentan las evidencias de que el defecto primario es la resistencia periférica a la insulina entendida como una respuesta disminuida a los niveles normales de insulina circulante. Por su parte aumenta la evidencia sobre la relación entre obesidad abdominal y resistencia a la insulina.

En el estadio prediabético de la diabetes tipo 2 están involucradas dos alteraciones: la resistencia periférica a la insulina y la hiperinsulinemia, seguidas por una disminución de la secreción de insulina para compensar la resistencia a la misma. En la resistencia a la insulina es probable que estén involucrados factores medioambientales y genéticos. Un factor patogénico adquirido es la obesidad abdominal. Y aumentan las evidencias que relacionan un incremento de los niveles de cortisol con el aumento del índice de masa corporal y del índice cintura/cadera así como con la incidencia de diabetes tipo 2 (Rosmond, R et al., 2003). La alteración del eje HPA asociado con la obesidad abdominal puede obedecer, al menos en parte, a un aumento del estrés medioambiental que desestabilizaría el sistema hipotálamo-hipofisario en individuos con susceptibilidad genética (Figura 21.2).

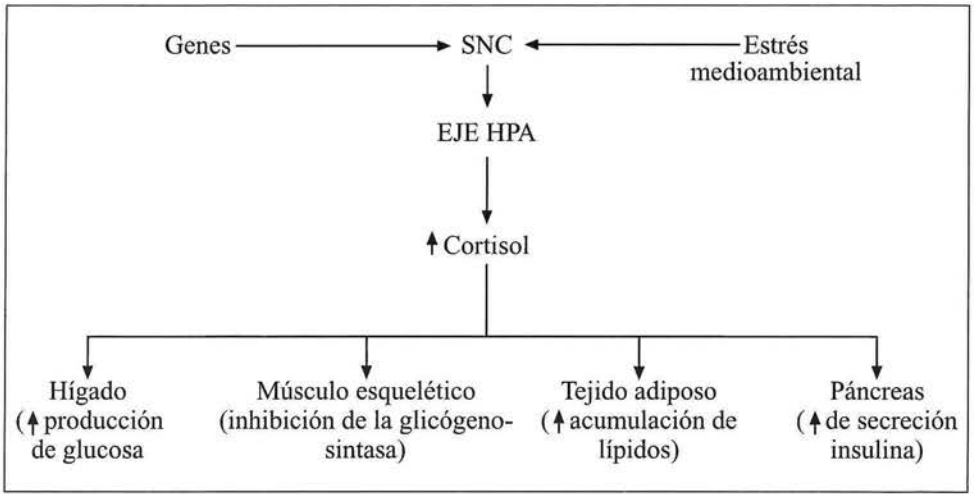


FIGURA 21.2. El estrés medioambiental, en individuos genéticamente susceptibles, puede conducir a alteraciones endocrinas y metabólicas en efecto mediado por la activación del eje HPA, que pueden contribuir al desarrollo de obesidad abdominal y a resistencia a la insulina.

Mooy, JM et al. (2000), que evaluaron en una población de 2.262 caucasianos sin historia de diabetes la posible relación entre estrés psicológico crónico y mayor predominio de diabetes tipo 2 y obesidad abdominal, muestran que los eventos estresantes mayores se asocian con un mayor predominio de diabetes tipo 2 no detectada previamente así como con la obesidad abdominal, si bien para estos autores la obesidad abdominal no constituye el eslabón principal entre el estrés y la diabetes.

Diabetes insulindependiente

La diabetes tipo 1 o insulindependiente merece unos comentarios aparte, dado que en la actualidad se sabe que es una enfermedad autoinmune, caracterizándose por la existencia de autoanticuerpos citotóxicos contra las *células beta*. Los anticuerpos más frecuentemente encontrados en diabéticos de diagnóstico reciente y sus parientes son: los anticuerpos anticélulas de islote (ICA), los anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico (GAD), los anticuerpos antiinsulina (IAA) y los anticuerpos antiproteína similar a tirosina fosfatasa (IA-2). Sin embargo, existe un grupo de pacientes que no presentan estos anticuerpos y según la clasificación de la Asociación Americana de Diabetes y la OMS entran dentro de la categoría de diabetes 1B o idiopática [*La diabetes tipo 1 se divide en dos subtipos: diabetes tipo 1 autoinmune (mediada por inmunidad; tipo 1A) y diabetes idiopática (tipo 1B)*].

Existen evidencias clínicas de una relación entre factores estresantes y desencadenamiento de diabetes insulinodependiente. Al parecer la autoinmunidad aparece unos tres años antes de que se presenten los primeros síntomas de diabetes; es, pues, este período el que hay que tomar en consideración para valorar la posible influencia de factores estresantes en el desencadenamiento de esta enfermedad. Por otro lado, la discordancia entre depresión de la inmunidad y los fenómenos autoinmunitarios, ya referidos al hablar de la enfermedad de Graves-Basedow, son también aplicables a esta enfermedad.

Robinson, N & Fuller, JH (1985), que estudiaron un grupo de 13 diabéticos insulindependientes de reciente diagnóstico, a sus hermanos y a un grupo de control, muestran que en los diabéticos la frecuencia de uno o más eventos severos de la vida era significativamente más alta que en los otros dos grupos y que el porcentaje de eventos estresantes previos al diagnóstico era, asimismo, claramente superior, sugiriendo que los sucesos estresantes pueden activar factores involucrados en la etiología de la DMIN. La razón de esto habría que buscarla en la influencia que tiene el estrés sobre el proceso autoinmune. Posteriormente, Robinson, N et al. (1989) analizaron el papel de los factores psicosociales en el

inicio de la diabetes tipo I de integrantes de familias con anticuerpos antiislotes pancreáticos (ICA) positivos. Los resultados mostraron que, respecto de familias de control emparejadas, las familias con miembros ICA positivo tenían mayores puntuaciones en eventos severos de la vida los cinco años previos al diagnóstico de diabetes en un segundo miembro familiar. En el mismo período de tiempo, estas familias experimentaron también un número medio superior de serias dificultades a largo plazo respecto de las familias de control. Por otro lado, las familias de control tenían mayores puntuaciones en contactos sociales visuales que las familias objeto de estudio. Los autores sugieren que el estrés familiar global puede actuar en conjunción con la disminución de contactos sociales para iniciar el desarrollo de diabetes en un segundo miembro de la familia, pudiendo actuar el apoyo social como un factor de amortiguación entre estrés e inicio de la enfermedad.

Vialettes, B et al. (1989) evaluaron los antecedentes de estrés en 32 diabéticos tipo 1 recientemente diagnosticados y 53 sujetos de control mediante un cuestionario estandarizado en relación con los eventos estresantes en los seis meses previos que siguieron a la primera manifestación de la enfermedad. Paralelamente se determinaron diversos parámetros inmunológicos como anticuerpos ICA, subconjuntos de linfocitos, respuesta mitógena a PHA, producción de IL-2 por las células mononucleares, IgG, IgA, IgM, C3 y C4. El 50% de los diabéticos y el 18,8% de los controles habían experimentado al menos un evento estresante en los seis meses previos al inicio de la enfermedad. La única diferencia inmunológica, entre los que informaron de un evento estresante y los que no, fue una significativa disminución de la respuesta mitógena a PHA después de un evento estresante. Aunque estos resultados apoyan la existencia de una relación temporal entre estrés y diabetes tipo 1 en al menos uno de cada dos pacientes, no permite establecer una conexión causal.

Hagglof, B et al. (1991) estudiaron 338 niños diabéticos y 528 como muestra de control con registro de los eventos de vida durante el año previo al inicio de la diabetes tipo 1, encontrando que si bien la frecuencia total de eventos de vida no difirió entre los diabéticos y la muestra de referencia, desde el punto de vista cualitativo los eventos informados por los niños diabéticos fueron más severos. Entre éstos, destacó la pérdida real o amenaza de pérdida dentro de la familia entre los cinco y los nueve años de edad. Los autores concluyen que determinados eventos estresantes habidos a una edad vulnerable se asocia con el inicio de la diabetes tipo 1, señalando que, de hecho, tales eventos estresantes pueden ser considerados factores de riesgo para la enfermedad.

Soltesz, G et al. (1994), en un estudio caso-control de carácter nacional llevado a cabo en Hungría (Grupo de Estudio Epidemiológico de Diabetes Infantil de Hungría), investigaron los factores de riesgo no genético para la diabetes tipo 1 en

la niñez. La muestra objeto de estudio estaba integrada por 163 niños con diabetes y la muestra de control estaba constituida por dos niños sanos por cada niño diabético. A cada niño se le remitió una encuesta en la que figuraban, entre otras cuestiones: las características familiares de acogimiento, estado social, sucesos estresantes y eventos fetales y perinatales. El número de eventos estresantes fue mayor en los niños diabéticos entre los 10 años y los 14 años. Sin embargo, otros factores, además de los eventos estresantes, predominaron más entre los niños diabéticos, lo que introduce un sesgo a la hora de valorar la importancia real del estrés como factor etiológico de la enfermedad. No obstante, los autores resaltan la importancia causal de los factores no genéticos en la DMID.

Thernlund, GM et al. (1995), en un estudio caso-control, evaluaron el estrés psicosocial en 67 pacientes y 61 sujetos de control de edades no superiores a los 14 años y pusieron de manifiesto que los eventos de vida de carácter negativo en los dos primeros años aumentó el riesgo de DMID, riesgo que resultó influido por una conducta premórbida del niño y un modelo familiar jerárquico disfuncional. Los autores enfatizan la idea de que el estrés a edad temprana puede aumentar el riesgo para DMID, probablemente por afectación del proceso autoinmune.

Dos estudios recientes realizados en Suecia por Sepa, A et al. (2005) muestran una relación entre el estrés familiar y la diabetes autoinmune. El primero, se efectuó con una muestra de 4.400 niños de un año de edad cuyos padres completaron una encuesta en el momento del nacimiento del niño y al cumplir el primer año, relativa a la existencia de factores de estrés psicosocial como, por ejemplo, estrés familiar; dicho estudio muestra que el estrés valorado como tensión psicosocial en la familia parece estar involucrado en la inducción o progresión de la diabetes insulindependiente durante el primer año de vida. En el segundo estudio, con una muestra de 5.986 niños, los padres completaron una encuesta que incluía preguntas referidas a la experiencia de sucesos estresantes de la vida y se analizaron las muestras de sangre de los niños cuando tenían dos años y medio para determinar la existencia de anticuerpos relacionados con la diabetes de tipo 1. Los resultados mostraron una asociación entre la diabetes autoinmune de los niños y la experiencia materna de sucesos estresantes serios como el divorcio o haber sido objeto de violencia, independientemente de la historia familiar de estrés. Estos resultados apoyan la hipótesis del estrés de las células beta y sugieren que las experiencias estresantes maternas parecen estar involucradas en la inducción o progresión de la autoinmunidad relacionada con la diabetes en niños de dos años y medio de edad.

Sin embargo, otros estudios niegan la relación entre factores estresantes y desencadenamiento de la DMID. Así, Littorin, B et al. (2001), basándose en un estudio nacional para evaluar la incidencia de diabetes en la población sueca (*Diabetes Incidente Study in Sweden*), reclutaron una población de 349 diabéticos de reciente

diagnóstico y con anticuerpos ICA y/o GAD y 979 sujetos, todos ellos de edades comprendidas entre los 15 años y los 34 años, y que habían contestado a una encuesta relativa al factor hereditario de la diabetes, al ambiente social, al nivel educativo y a los eventos de vida experimentados durante los 12 meses anteriores al diagnóstico. El análisis de los resultados no permitió identificar factores estresantes prediabéticos, por lo que los autores no apoyan el concepto de que los eventos estresantes psicosociales están involucrados en el desarrollo de la diabetes tipo 1. Sin embargo, para Lloyd, C et al. (2005), este estudio incluye un conjunto de personas de reciente diagnóstico con un rango de edad muy amplio y, si tenemos en cuenta que en las diferentes edades comprendidas dentro de este rango a menudo se encuentran muchas diferencias en el tipo e intensidad de los cambios de vida así como en el apoyo social, los resultados obtenidos podrían presentar el sesgo derivado del enmascaramiento que dichos factores podrían ejercer sobre las experiencias estresantes y el desarrollo de diabetes.

Cosgrove, M (2004), en una revisión reciente de las investigaciones publicadas hasta la fecha, relativas a la posible relación entre eventos estresantes y diabetes, no encuentra estudios bien controlados que apoyen la intervención de los eventos estresantes en el desencadenamiento de la diabetes tipo 1.

A modo de resumen, según Lloyd, C et al. (2005) los estudios más pequeños pero realizados con mayor profundidad demuestran normalmente un eslabón entre estrés y diabetes, mientras que los estudios mayores que usan *checklists* de autoinformes para medir la incidencia de experiencias estresantes a veces no apoyan esta asociación.

Efectos del estrés en la absorción de insulina

Estudios realizados en pacientes de DMID, han puesto en evidencia que el estrés mental no altera, de forma significativa, la absorción de insulina administrada hipodérmicamente, la homeostasis de la glucosa ni los niveles de cetona, aunque exista un importante incremento del flujo sanguíneo del tejido adiposo, del glicerol y la noradrenalina (Ferqvist Forbes, E et al., 1991). Otro estudio con diabéticos tipo DMID ha mostrado que el estrés mental puede inducir un estado de resistencia a la insulina que puede aparecer una hora después del estrés máximo y durar más de cinco horas (Moberg, E et al., 1994).

Estrés y diabetes tipo 1 inestable

En la diabetes tipo 1 inestable, el estrés psicosocial puede jugar un papel en la inestabilidad glucémica, pudiendo constituir uno de los factores patogénicos de la

misma. Un estudio realizado con diabéticos tipo 1, estables e inestables (considerando como tales a los que presentaban frecuente hiperglucemia y más de 10 hipoglucemias al mes), ha puesto de manifiesto que, tras ser sometidos a una experiencia de estrés, existía una diferencia significativa en diversos parámetros: frecuencia cardíaca, presión arterial, ACTH y cortisol; es decir, ambos grupos de diabéticos muestran distintas respuestas cardiovasculares y neuroendocrinas al estrés. También muestran distinto perfil psicológico, destacando por ejemplo el hecho de que los diabéticos inestables tienen mayor dificultad para verbalizar sus emociones. Por otra parte, entrevistas con los mismos mostraron que la mayoría de estos pacientes percibían una relación entre el estrés de la vida y su control de glucemia (Shehadeh, N et al., 1997). Algunos autores apoyan la idea de que en la diabetes con valores variables de glucemia suele existir una circunstancia de la vida de carácter estresante y que, por ello, una vez que la causa ha desaparecido o se ha solucionado, tiende a mejorar el control metabólico (Tattersall, R et al., 1991).

Estrés y retinopatía diabética

Tres factores pueden estar implicados en la posible relación entre el estrés y la retinopatía diabética: un control inadecuado de la glucemia inducido por eventos estresantes, la depresión y la viscosidad de la sangre.

1. Eventos estresantes. Un estudio de Jacobson, AM et al. (1985) con pacientes diabéticos con y sin retinopatía diabética proliferativa muestra, en estos últimos, una relación entre el desarrollo inicial de la retinopatía y una asociación entre eventos estresantes de carácter negativo y control de la glicemia evaluado por la HbA1c, de forma que estos eventos podrían suponer para los diabéticos un riesgo indirecto de progresión de la retinopatía diabética.

2. Depresión. Kovacs, M et al. (1995), en un estudio de seguimiento a 10 años de 66 diabéticos tipo 1 de inicio en la niñez, ponen de manifiesto que, entre los factores implicados en el desarrollo de retinopatía, la depresión suponía un factor de riesgo de forma que podía ser considerado como un marcador de vulnerabilidad y podía ayudar a identificar un subgrupo de pacientes con riesgo de complicaciones diabéticas. En un metaanálisis de De Groot, M et al. (2001) de 27 estudios con diabéticos tipo 1 y 2 se pone de manifiesto una significativa y consistente asociación entre depresión y complicaciones de la diabetes (retinopatía, nefropatía, neuropatía, complicaciones macrovasculares y trastornos sexuales).

3. Viscosidad de la sangre. Un estudio de Turczynski, B et al. (2003) con 52 pacientes con diabetes tipo 2 muestra que la severidad de la retinopatía correlacionó con la viscosidad de la sangre entera y del plasma, lo que indica

que la viscosidad de la sangre puede jugar un significativo y adicional papel en el desarrollo de la retinopatía diabética. El efecto del estrés sobre la viscosidad de la sangre ha sido claramente establecida (ver capítulo 26).

Intervenciones psicológicas en el control de la diabetes tipo 2

Un metaanálisis de 25 estudios controlados desarrollados para evaluar los efectos de terapias psicológicas (terapia cognitiva conductual, terapia psicodinámica y de apoyo) en la posible mejoría de la efectividad del control de la glicemia de la diabetes tipo 2, evaluado por determinación de la Hb glicosilada pone de manifiesto que en doce del total de estudios el porcentaje de HbA1, fue significativamente menor en las personas asignadas a un programa de intervención psicológica que en el grupo de control, con una significativa disminución paralela del distrés psicológico. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de glucosa y en las variaciones del peso corporal (Ismail, K et al., 2004).

2.2.2. Hipoglucemia

La hipoglucemia por estrés configura la denominada hipoglucemia reactiva funcional. Puede ocurrir sobre todo en adultos jóvenes, más a menudo del sexo femenino, que tienen generalmente unas características psicológicas determinadas como personalidad compulsiva, ansiosa, emocionalmente inestables, hiperactivas y que en situación de hiperactividad adrenérgica (propia de la situación de estrés) pueden presentar, sobre todo, tras la ingesta de hidratos de carbono de absorción rápida, crisis de hipoglucemia.

2.3. Síndrome metabólico

Como síndrome metabólico entendemos un conjunto de enfermedades, que coexisten a menudo, y que tienen como nexo fisiopatológico común la resistencia a la insulina. Según el *Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes*, la resistencia a la insulina significa la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana típicos, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo y cuando es de carácter crónico o mantenido constituye la base común de numerosas enfermedades metabólicas y no metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, la hipertensión arterial, las dislipemias y/o enfermedades cardiovasculares. En la actualidad, según el tercer informe del panel de expertos del

Nacional Cholesterol Education Program (NCEP) para la detección, evaluación y tratamiento del colesterol elevado en adultos (*Adult Treatment Panel III*) se identifican seis componentes en el síndrome metabólico relacionados con la enfermedad cardiovascular:

1. *Obesidad abdominal*, se presenta clínicamente como un incremento del perímetro de la cintura, siendo la forma de obesidad más fuertemente asociada con el síndrome metabólico.

2. *Dislipemia aterogénica*: consistente en el aumento de triglicéridos y disminución de HDL, si bien un análisis más detallado revela otras alteraciones como niveles incrementados de remanentes de lipoproteínas y de apolipoproteína B, partículas LDL pequeñas (estas partículas, cuya formación se debe en parte a causas genéticas, son típicas de algunas patologías que se acompañan de elevado riesgo cardiovascular, como la diabetes y/o la hipertrigliceridemia) y partículas HDL pequeñas. Cuando existe un incremento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, la CEPT (proteína transportadora de ésteres de colesterol, responsable del transporte de colesterol éster y triglicéridos entre las lipoproteínas) condiciona un flujo de triglicéridos de VLDL hacia HDL y se activa el flujo de ésteres de colesterol desde las HDL a las VLDL y LDL. Se generan HDL pequeñas, ricas en triglicéridos, más afines a la lipasa lipoproteica hepática y que van preferentemente a ser catabolizadas. Esto explica la frecuente asociación observada en clínica de triglicéridos altos y colesterol de HDL bajo. Este mismo fenómeno sucede con las LDL. Las LDL enriquecidas en triglicéridos son catabolizadas en el hígado por la lipasa lipoproteica hepática y se hacen más densas y pequeñas, más oxidables y poco afines a los receptores fisiológicos de LDL y, en consecuencia, captados por los receptores de macrófagos, resultando tener un mayor efecto aterogénico.

3. *Elevación de la presión arterial*: se considera que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia resultante pueden elevar la tensión arterial mediante: a) activación del SNS (la insulina, atravesando la barrera hematoencefálica, ejerce un conjunto de acciones a nivel central como son la excitación simpática, supresión vagal y estimulación de CRH que, en conjunto, simulan la reacción de estrés); b) retención de sodio; c) estimulación del sistema renina-angiotensina; y d) facilitación de la acumulación de calcio en la fibra muscular lisa vascular. Shimamoto, K (2000) sugiere que la leptina puede jugar un papel en la fisiopatología de la hipertensión de la resistencia a la insulina, ya que se ha encontrado que la expresión del gen ob y el nivel plasmático de leptina correlacionan con el índice de masa corporal, la sensibilidad a la insulina y la tensión arterial.

4. *Resistencia a la insulina/intolerancia a la glucosa*: la resistencia a la insulina está presente en la mayoría de las personas con el síndrome metabólico y frecuentemente manifiestan intolerancia a la glucosa, que puede evolucionar hacia la diabetes, constituyéndose entonces como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular.

5. *Estado proinflamatorio*: se reconoce clínicamente por elevaciones de la proteína C reactiva (PCR), que normalmente está presente en las personas con síndrome metabólico. La causa de esto puede estribar en la obesidad, porque el exceso de tejido adiposo libera citocinas inflamatorias, como la IL-6 y el TNF-α, que pueden producir niveles elevados de PCR.

6. *Estado protrombótico*: caracterizado por los niveles plasmáticos incrementados de fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). El fibrinógeno, reactante de fase aguda como la PCR, se eleva en respuesta a situaciones en que las citocinas están aumentadas. Así, estados protrombótico y proinflamatorio pueden ser interconectados metabólicamente.

Patogénesis del síndrome metabólico

Expresado de forma resumida, el síndrome metabólico es el resultado de la obesidad y de los trastornos en el tejido adiposo, de la resistencia a la insulina y de una constelación de factores independientes (como, por ejemplo, moléculas de origen hepático, vascular e inmunológico) que median componentes específicos del síndrome metabólico, así como de otros factores, como edad, estado proinflamatorio y cambios hormonales.

Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

Tres organizaciones [OMS, *American Association of Clinical Endocrinologist* y la *National Cholesterol Education Program (adult treatment panel III - NCEP-ATP III)*] proponen criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome metabólico que, si bien son muy similares en muchos aspectos, revelan diferencias fundamentales al situar la causa predominante del síndrome.

Tomando como punto de referencia la ATP III, el síndrome metabólico viene definido por la presencia de, al menos, tres de los criterios expresados en la Tabla 21.1.

TABLA 21.1

Obesidad abdominal (referida a la circunferencia de la cintura):	
Hombre	≥ 102 cm
Mujer	≥ 88 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
HDL colesterol:	
Hombre	< 40 mg/dl
Mujer	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥ 130/≥ 85 mm Hg
Glucosa en ayunas	≥ 110 mg/dl

La Federación Internacional de la Diabetes (IDF) ha propuesto recientemente una nueva definición del síndrome metabólico según la cual éste vendría caracterizado por la **obesidad central** (definida por la circunferencia abdominal > o = 94 cm para el hombre europeo y 80 cm para la mujer europea, si bien para otros grupos étnicos se fijan valores apropiados). Este parámetro constituye un requisito para el diagnóstico de síndrome metabólico junto con la presencia de dos de los siguientes criterios: 1. Niveles de triglicéridos: = o > 150 mg/dl o tratamiento específico para esta alteración lipídica. 2. Disminución del HDL-colesterol: < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico para esta alteración lipídica. 3. Presión arterial sistólica: = o > a 130 mmHg o diastólica: = o > a 85 mmHg o tratamiento de la hipertensión previamente diagnosticada. 4. Glucemia basal = o > de 100 mg/dl o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada.

Además de ser un factor significativo de riesgo cardiovascular, un estudio reciente publicado en la revista JAMA por Yaffe, K et al. (2004) pone de manifiesto que las personas de edad avanzada con síndrome metabólico y niveles elevados de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva e IL-6) tienen un 66% más de probabilidades de desarrollar deterioro cognitivo mental.

La asociación de hipertensión, diabetes mellitus no insulindependiente (DMNID), obesidad androide, resistencia a la insulina y dislipemia se conoce con el nombre de "síndrome X metabólico" (los cardiólogos también utilizan el término "síndrome X" para definir la isquemia miocárdica con coronarias angiográficamente normales: síndrome X cardiológico). Todos los cuadros clínicos del síndrome metabólico constituyen un factor de riesgo para el sistema vascular, siendo lógicamente mayor el riesgo de complicación aterosclerótica (como enfermedad de la arteria coronaria y apoplejía) cuando están presentes varias enfermedades al mismo tiempo. De hecho, una alta concentración de insulina en ayunas, por sí misma, parece ser un factor

independiente de predicción de enfermedad isquémica del corazón. Las alteraciones ateroscleróticas se asocian con lesiones angiográficas sobre todo en las coronarias. Por otro lado, el síndrome metabólico se asocia a trastornos del endotelio que pueden contribuir a la isquemia del miocardio incluso con arterias angiográficamente normales. Existe una correlación entre los valores sanguíneos de adipocinas (moléculas secretadas por el tejido adiposo como leptina, adiponectina, resistina) y citocinas liberadas por el tejido adiposo (IL-1, IL-6 y TNF-α) y los hallazgos histológicos de la disfunción endotelial (Figura 21.3).

En definitiva, el síndrome metabólico supone un aumento del riesgo vascular al menos a través de dos mecanismos: 1) por un lado, favoreciendo la aterosclerosis, con lo que se puede asociar de esta forma con lesiones angiográficas, especialmente en las arterias coronarias; 2) a través de la disfunción endotelial que puede contribuir a isquemia miocárdica incluso en presencia de arterias angiográficas normales (síndrome X de los cardiólogos).

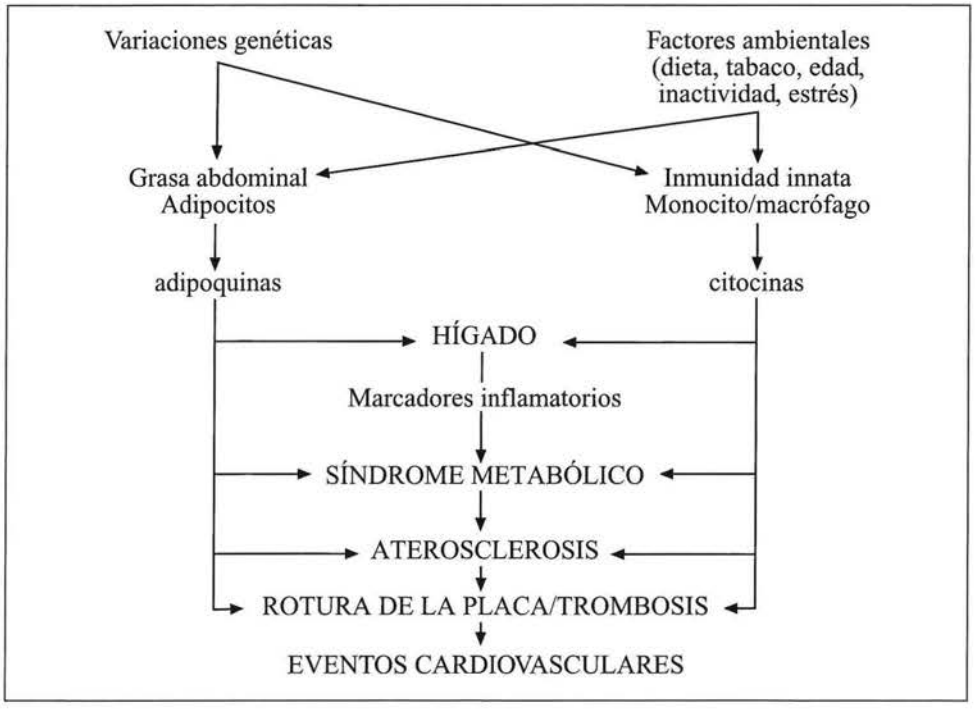
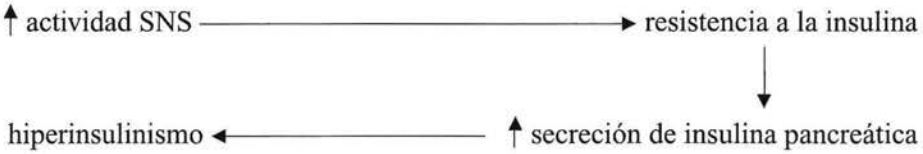


FIGURA 21.3. Fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular en el síndrome metabólico. La inmunidad innata y la adiposidad central, a través de los efectos de las citocinas (TNF-α, IL-6) y las adipoquinas (leptina, adiponectina, resistina), respectivamente, sobre el hígado, el músculo esquelético y las células inmunes, juegan un papel clave en el desarrollo de la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y los rasgos metabólicos.

Björntorp, P et al. (1999), tras estudiar una muestra randomizada de la población sueca de mediana edad, sugieren la existencia de un síndrome de *arousal* (activación) hipotalámico, con paralela activación del eje HPA y del sistema nervioso simpático, responsables del desarrollo de anomalías endocrinas como resistencia a la insulina, obesidad abdominal, dislipemia e hipertensión, alteraciones que, como se ha indicado anteriormente, son componentes del síndrome metabólico. También sugieren que el síndrome metabólico sería la consecuencia de una elevación de cortisol basada en presiones ambientales con diferente impacto según la susceptibilidad genética (por atenuación del mecanismo de *feedback* del cortisol por los receptores de glucocorticoides – GR – o alteración de la función de dichos receptores).

La *resistencia a la insulina* se caracteriza por una inadecuada captación de glucosa en el tejido periférico (especialmente en músculo y tejido adiposo) a una concentración dada de insulina plasmática. Clínicamente se detecta una concentración elevada de insulina en relación con el nivel de glucosa, es decir, existe un aumento de la relación insulina/glucosa. El sistema nervioso simpático (SNS) podría estar involucrado en la fisiopatología de la resistencia a la insulina. (Una de las causas de resistencia a la insulina es la existencia de antagonistas de la insulina como el cortisol y las catecolaminas, entre otros. (*El cortisol es un antagonista de la acción de la insulina: a) incrementa la síntesis de diversas enzimas esenciales para la gluconeogénesis en los hepatocitos; b) inhibe la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo, lo que conduce a proteólisis y lipólisis, respectivamente, siendo utilizados los aminoácidos y ácidos grasos liberados en la neoglucogénesis. Esto origina una resistencia a la insulina bien establecida causada por el cortisol, situación que es potenciada por el aumento de la movilización de ácidos grasos libres con una concomitante incrementada actividad del SNS*). El aumento de actividad del SNS puede originar resistencia a la insulina, ésta conduce a la hiperinsulinemia, la cual, a su vez, puede estimular la actividad del SNS pudiendo constituirse, de esta manera, un círculo vicioso:



Algunos autores apoyan esta hipótesis: un estudio experimental llevado a cabo con un grupo de hombres jóvenes con resistencia a la insulina puso de manifiesto que el simple anuncio de la realización de una prueba matemática indujo un aumento de la presión arterial diastólica y de la ADR plasmática con un incremento máximo de la frecuencia cardíaca y de la NA plasmática durante la realización del

test matemático. Para los autores, la resistencia a la insulina en sujetos jóvenes vendría caracterizada por un incremento de peso, por trastornos de los lípidos y de la reología (aumento de hematocrito) y una respuesta hiperadrenérgica al estrés mental que puede involucrar a la presión arterial, sugiriendo que el SNS puede estar implicado en la fisiopatología de la resistencia a la insulina (Moan, A et a., 1996).

TABLA 21.2
ALTERACIONES ASOCIADAS CON LA RESISTENCIA
A LA INSULINA/HIPERINSULINEMIA (REAVEN, G., 2002)

A) ALTERACIONES METABÓLICAS:
   1. Hidratos de carbono:
      Algún grado de intolerancia a la glucosa: alteración de la glucemia en ayunas, alteración de la tolerancia a la glucosa
   2. Ácido úrico:
      Hiperuricemia
      Disminución del aclaramiento renal del ácido úrico
   3. Lípidos:
      Aumento de la lipemia postprandial, hipertrigliceridemia, disminución del diámetro de las partículas de LDL, disminución del cHDL.

B) ALTERACIONES HEMODINÁMICAS:
   Aumento de la actividad del SNS, aumento de la retensión renal de sodio, hipertensión (alrededor del 50% de los pacientes hipertensos tienen insulinrresistencia)

C) ALTERACIONES HEMOSTÁTICAS:
   Aumento del PAI-1(factor inhibidor del activador del plasminógeno-1), aumento de fibrinógeno

D) DISFUNCIÓN ENDOTELIAL:
   Aumento de la adhesión de las células mononucleares, incremento de la concentración de moléculas de adhesión celular, aumento de la concentración plasmática de ADMA (dimetil-arginina asimétrica - inhibidor endógeno de la NOs), disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio

E) SISTEMA REPRODUCTOR:
   Síndrome del ovario poliquístico (SOPQ)

Keltikangas Jarvinen, L et al. (1996) investigaron en 48 adolescentes las relaciones entre respuestas autonómicas (cardiovascular y cutánea) inducidas en condiciones experimentales por estrés mental y parámetros del síndrome de resistencia a la insulina [insulina sérica, col-HDL, TGR, PAS, pliegue cutáneo subescapular (PCSe) y proporción pliegue cutáneo subescapular/tríceps (PCSe/PT)]. Los niveles elevados y la tendencia lineal creciente de la frecuencia cardíaca y el volumen de sangre digital mostraron, durante la prueba de estrés, una relación con la hiperinsulinemia, relación

que resultó ser independiente para los dos factores considerados. Por otro lado, la tendencia lineal creciente de la frecuencia cardíaca durante el estrés mental también relacionó con el PCSe incrementado, con independencia de la masa corporal, y el aumento de la conductancia cutánea se asoció con niveles elevados de TGR, PCSe y PCSe/PT. Los autores sugieren que la sobreactivación simpática inducida por estrés puede conducir al desarrollo de síndrome metabólico.

En otro estudio con 10 mujeres normotensas con resistencia a la insulina y tolerancia anormal a la glucosa y 10 mujeres sanas de control, Sung, BH et al. (1997) determinaron la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica bajo condiciones de estrés mental. Las mujeres del primer grupo presentaron un incremento mayor de la TAS y TAD y de la resistencia periférica con menor incremento del gasto respecto del grupo control, concluyendo que la resistencia a la insulina se asocia con una respuesta exagerada de la tensión arterial al estrés, por un refuerzo de la vasoconstricción.

La localización de la *obesidad*, de igual modo que la obesidad en sí misma, constituye un importante factor a tener en cuenta en relación con las complicaciones metabólicas y el riesgo de aterosclerosis acelerada. La obesidad abdominal, más propia del sexo masculino, supone mayor riesgo cardiovascular que la obesidad femenina que afecta a caderas y muslos. La obesidad abdominal se asocia con: resistencia a la insulina, insulinemia aumentada en ayunas, disminución de la tolerancia a la glucosa, mayor riesgo de diabetes e hipertensión, alteraciones del patrón lipídico y aumento de los niveles de ácidos grasos, ya que el tejido adiposo es más sensible a la lipólisis inducida por catecolaminas e hiperandrogenia. La relación anchura de cintura/anchura de caderas proporciona más información del riesgo de enfermedad cardiovascular que el peso corporal.

Algunos autores encuentran similitudes llamativas entre el síndrome metabólico y la deficiencia de GH en el adulto, como son: a) obesidad abdominal/visceral y resistencia a la insulina; y b) aterosclerosis prematura y aumento de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. En un estudio con un grupo de hombres de mediana edad con obesidad moderada (predominio de grasa abdominal), tratados con GH durante 9 meses, Johannsson, G & Bengtsson, BA (1999) comprobaron una disminución de la grasa total, del tejido adiposo hipodérmico y visceral abdominal, con mejoría de la sensibilidad a la insulina y disminución de la concentración de colesterol total, TGR y de la TAD. Otros investigadores (Björntorp, P., 1999) señalan la existencia de determinadas anomalías neuroendocrinas en la obesidad abdominal que incluyen el aumento de cortisol y de la secreción de andrógenos suprarrenales, lo que sería probablemente debido a la hiperactividad del eje HPA, amplificado por una deficiente inhibición del *feedback* en los receptores centrales de los glucorticoides, asociado con defectos genéticos moleculares.

Un estudio experimental con ratones (Kraszewski, KZ & Cincotta, AH., 2000) sugiere que el aumento de sensibilidad del núcleo ventromedial del hipotálamo a la noradrenalina contribuye a la fisiopatología del síndrome metabólico (el núcleo ventromedial del hipotálamo es el encargado de integrar la información de las reservas energéticas del organismo).

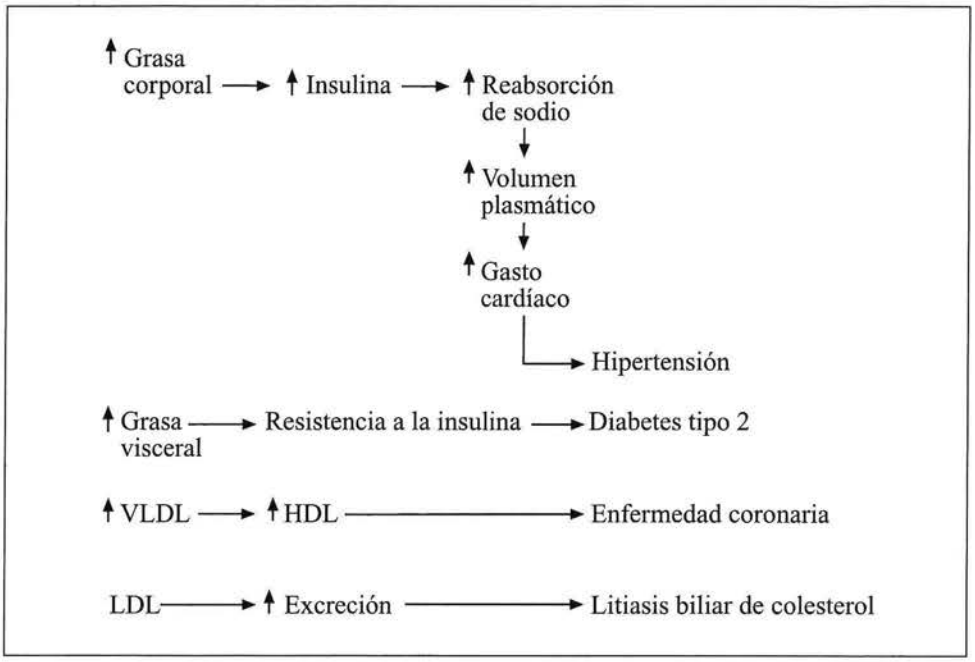


FIGURA 21.4. Mecanismos de hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria y colelitiasis en el síndrome metabólico.

En definitiva, estos datos indican un papel central de la hipersensibilidad del eje HPA. Causas conocidas de sensibilización de este eje, identificadas en sujetos con obesidad abdominal, incluyen depresión, ansiedad, alcohol y tabaco. Por otro lado, sabemos que una causa común de activación del eje HPA es el estrés percibido con reacción de depresión, actitud de derrota o desamparo. En sujetos con predominio de obesidad abdominal se han identificado dificultades psicosociales y socioeconómicas que predisponen, al menos en teoría, a dicha reacción. En monos, el estrés psicosocial moderado va seguido de anomalías psicológicas, endocrinas, antropométricas y metabólicas similares a los humanos con distribución preponderante de la grasa en el abdomen, incluyendo signos precoces de diabetes y enfermedad cardiovascular. Estos hallazgos suponen un fuerte apoyo a la idea de que una reacción de estrés que activa el eje HPA está involucrado en el síndrome

humano. La normalización de las alteraciones endocrinas se siguen de una clara mejoría de las múltiples anomalías tanto en estudios clínicos como en estudios experimentales, celulares y moleculares.

Síndrome metabólico y estrés

Entre las causas fundamentales del síndrome metabólico hay que considerar, independientemente de la predisposición genética, el estilo de vida propio de los países industrializados como son: el consumo rico en grasas y calorías, el sedentarismo, el consumo de alcohol y tabaco y el estrés. En un estudio realizado con 90 voluntarios del sexo masculino, de mediana edad, se encontró una correlación entre factores psicosociales definidos por sentimientos de cansancio excesivo, factores de personalidad y conductuales que reflejaban un estilo de vida inductor de estrés (conducta de tipo A, hostilidad e ira) y los elementos constitutivos del síndrome de resistencia a la insulina [hiperinsulinismo, hiperglucemia, dislipemia, hipertensión, grasa abdominal incrementada y aumento del antígeno inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)]. La hostilidad y el sentimiento de cansancio excesivo correlacionaron más con trastornos metabólicos, obesidad y presión arterial elevada (aumento de triglicéridos y presión sistólica para hostilidad; obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa, dislipemia y aumento del antígeno PAI-1 para el sentimiento de excesivo cansancio). (Räikkönen K et al., 1996).

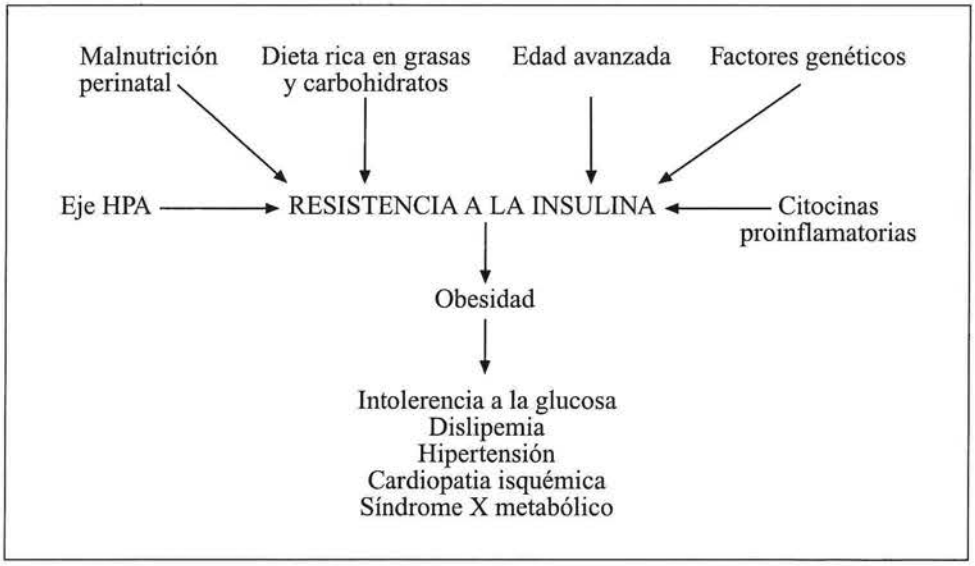


FIGURA 21.5. Factores que pueden influir en el inicio del síndrome metabólico.

También se ha constatado que una reacción de estrés de tipo frustración da lugar a anomalías endocrinas específicas como son la sensibilización del eje HPA y la inhibición de la secreción de GH y esteroides sexuales. Tales anomalías endocrinas parecen ir seguidas de acumulación de grasa visceral intraabdominal y resistencia a la insulina; es decir, la perturbación endocrina sería el factor primario, seguido de la acumulación de grasa visceral, resistencia a la insulina y factores relacionados y dependientes de la hiperinsulinemia que siguen a la resistencia a la insulina. La reacción de estrés tipo frustración podría ser debida a dificultades psicosociales y socioeconómicas, pudiendo constituir el nexo de unión entre estrés, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

Troxel, VM et al. (2005) encuentran una relación entre estrés matrimonial y síndrome metabólico. Cuatrocientas trece mujeres de mediana edad participantes en el *Pittsburg Healthy Women Study* completaron un cuestionario relativo a la situación matrimonial así como el grado de satisfacción matrimonial tanto al comienzo del estudio como tres años después; asimismo, al inicio y un promedio de 11,5 años después, las participantes fueron evaluadas de acuerdo con los criterios diagnósticos del síndrome metabólico del *NCEP (ATP III)*. Los resultados mostraron que, en comparación con las mujeres satisfechas con su vida matrimonial, las mujeres con insatisfacción matrimonial, las divorciadas y las viudas mostraron una mayor probabilidad de presentar un síndrome metabólico.

IL-6 y síndrome metabólico

La IL-6, que está implicada en muchas alteraciones relacionadas con el incremento de peso, se ha propuesto como un marcador del síndrome metabólico, ya que dicha interleucina ha sido implicada en la etiología de la resistencia a la insulina, de la diabetes mellitus tipo 2, de la aterosclerosis y de la hipertensión arterial, entre otros procesos metabólicos, como ha quedado expuesto en otros capítulos. Por un lado, la IL-6 podría representar un factor de inducción de la resistencia a la insulina a nivel del músculo, mediado por la adiposidad. Por otro lado, la IL-6 induce lipólisis y oxidación de grasas con probable afectación indirecta de la homeostasis de la glucosa. Altos niveles de IL-6 se han relacionado con la intolerancia oral a la glucosa y con cierta probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Asimismo, la IL-6 parece estar relacionada con las alteraciones lipídicas que acompañan a la resistencia a la insulina, de tal forma que la dislipemia de los sujetos con síndrome metabólico ha sido relacionada con la IL-6. La implicación de la IL-6 en la hipertensión arterial y en la aterogénesis ha sido tratada en los capítulos correspondientes.

Estrés laboral y síndrome metabólico

El estrés laboral supone también un factor de riesgo de síndrome metabólico. Aunque estudios transversales previos han encontrado una relación entre estrés laboral y componentes del síndrome metabólico, esta asociación no ha mostrado suficiente consistencia. Sin embargo, un estudio recientemente llevado a cabo por Chandola, T et al. (2006) con un seguimiento de 14 años, en el que se investigó la asociación entre el estrés laboral y el síndrome metabólico, pone de manifiesto una relación directa entre ambas variables. En un total de 10.308 funcionarios civiles británicos de ambos sexos y con edades comprendidas entre los 35-55 años, los autores midieron el estrés laboral en cuatro ocasiones mediante cuestionarios (entre los años 1985 y 1999) para valorar su nivel de estrés en el trabajo según el modelo de demandas/control de Karasek. Consideraron que había estrés crónico cuando el participante sufría de excesiva tensión durante más del 75% del tiempo de seguimiento. El síndrome metabólico fue definido, siguiendo los criterios del *NCEP* (*ATP III*), por la presencia de tres o más factores de riesgo entre los años 1997 y 1999. En el estudio también fueron recogidos los datos relacionados con la posición social y las conductas de riesgo para la salud, como el tabaquismo, el consumo elevado de alcohol y la inactividad física, si bien los autores encontraron pocas evidencias de que dichas conductas pudieran ejercer alguna influencia en la relación estrés/riesgo de síndrome metabólico. Los resultados mostraron que los empleados del sexo masculino con estrés laboral crónico tenían doble riesgo de padecer síndrome metabólico que los que no tenían estrés en el trabajo, incluso después de realizar los correspondientes ajustes relativos a otros factores de riesgo. Para las empleadas también se encontró mayor riesgo de síndrome metabólico, si bien el número de participantes fue menor que el de hombres. Los funcionarios de ambos sexos con los empleos más bajos dentro de la escala social fueron los que más riesgo tuvieron de padecer el síndrome metabólico, lo que confirma evidencias previas de que el síndrome metabólico tiene un gradiente social. Otro dato significativo encontrado fue que en los empleados con cargos inferiores era más frecuente el síndrome metabólico, lo que se relacionó con otros factores, como la alimentación (dieta pobre en frutas y vegetales), el tabaquismo, el consumo elevado de alcohol y la vida sedentaria.

CAPÍTULO 22

TRASTORNOS URINARIOS Y ESTRÉS

Entre los síntomas de tipo urológico que se pueden presentar en relación con el estrés figuran:

- dolor miccional (disuria)
- polaquiuria
- incontinencia urinaria

El dolor miccional y la polaquiuria suelen presentarse asociados y no es raro que se acompañen de sensación de peso y pinchazos en la zona hipogástrica o prurito en la zona genital; la polaquiuria muestra la característica de ser exclusivamente diurna.

Dos cuadros funcionales de tipo urológico en relación con situaciones de tensión emocional son la prostatosis, en el varón, y la cervicotrigonitis, en la mujer.

- La prostatosis consiste en un síndrome cistítico (polaquiuria y dolor o escozor miccional) junto a otras manifestaciones como urgencia miccional, molestia de localización perineal e incluso eyaculación dolorosa. El diagnóstico diferencial se plantea con la prostatitis crónica; el estudio bacteriológico resolverá las dudas, puesto que en la prostatosis es negativo aunque exista aumento de leucocitos como en aquella.

- La cervicotrigonitis consiste en una inflamación inespecífica que afecta únicamente al trígono y al cuello vesical; es el equivalente en la mujer de la prostatosis masculina. Aunque se presenta inicialmente de forma aguda, su evolución es crónica con exacerbaciones. Los cultivos de orina son siempre negativos. El diagnóstico es cistoscópico.

Incontinencia urinaria

Entendemos como tal la pérdida involuntaria de orina.

Control del cierre vesical

El cierre de la vejiga de la orina se lleva a cabo por la intervención de varios elementos:

- el esfínter interno del cuello vesical, que está constituido por fibras musculares lisas inervadas por el simpático;
- el esfínter externo situado en el tercio medio de la uretra y formado por fibras musculares estriadas, que reciben inervación somática a través del nervio pudendo, por lo que es controlado de forma voluntaria;
- el tejido elástico periuretral;
- el ángulo uretro-vesical posterior, que normalmente oscila entre 90° y 100°, lo que facilita que el incremento de la presión abdominal se trasmita de forma adecuada a la porción proximal de la uretra para evitar así la pérdida de la orina.

La apertura de la vejiga se lleva a cabo por la contracción del músculo detrusor de la vejiga, que se inserta por medio de las fibras longitudinales internas en el borde superior del trígono y que está inervado por el sistema nervioso parasimpático, y por la relajación del esfínter externo.

Inervación vesical

La inervación vesical, a cargo de sistema nervioso autónomo, se organiza de la siguiente manera:

1. Inervación parasimpática: se considera la existencia de dos centros de la micción:

1.1 Centro sacro: situado en S2-S4 que consta de dos núcleos: el núcleo detrusor y el pudendo. El primero se localiza en la sustancia intermedio-lateral, cuyas fibras van destinadas el músculo detrusor produciendo su contracción; el segundo, en el asta posterior cuyas fibras van destinadas al esfínter periuretral dando lugar a su relajación;

1.2 Centro mesencefálico que se encuentra en conexión con el anterior a través de las fibras retículo-espinales.

Diversas áreas del cerebro que conectan con el centro mesencefálico controlan el reflejo miccional: este control tiene carácter facilitador o inhibidor del mismo.

Por otro lado la corteza cerebral motora (porción media superior de los lóbulos frontales) a través de la vía piramidal conecta con el núcleo pudendo, lo que permite la contracción voluntaria del esfínter periuretral, con lo que se interrumpe la micción.

2. Inervación simpática. Las neuronas simpáticas situadas en D10-L2 emiten fibras que a través de los nervios hipogástricos se distribuyen por el trígono y el cuello vesical inhibiendo la contracción del detrusor y facilitando el cierre del cuello vesical.

La micción es un acto reflejo controlado por el sistema nervioso parasimpático, aunque los centros superiores pueden intervenir para inhibir o facilitar el reflejo. A medida que se llena la vejiga son estimulados los receptores de estiramiento que transmiten los impulsos, por un lado, a través del sistema parasimpático, provocando contracciones reflejas que no activan el vaciamiento vesical y, por otro, al cerebro donde se interpretan como deseo de micción; sólo cuando conscientemente deseamos vaciar la vejiga tendrá lugar la micción.

Tipos de incontinencia

Existen tres tipos de incontinencia:

- por inestabilidad vesical, debida al aumento de actividad del músculo detrusor que conduce a contracciones involuntarias del mismo;
- de estrés, secundaria a lesiones del cuello vesical o del esfínter urinario que cursan con fallo en el mecanismo esfinteriano de cierre por el aumento de la presión intraabdominal (inducido, por ejemplo, por bipedestación, tos, risa...);
- por rebosamiento, que ocurre en fases evolucionadas de afecciones obstructivas del tracto urinario inferior como la hipertrofia prostática.

La incontinencia por estrés psicológico es debida a la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga y, lógicamente, suele tener un carácter transitorio.

Se ha informado del caso de una mujer de 44 años aquejada de dificultad e incontinencia urinarias en que los estudios urodinámicos pusieron de manifiesto una hipoactividad funcional del músculo detrusor e incompetencia uretral. Diversas terapias (medicación, estímulo eléctrico...) no fueron eficaces para controlar la incontinencia. Pruebas de estrés psicógeno permitieron comprobar la

desinhibición de la contracción del detrusor durante monitorización continua de la presión de dicho músculo, lo que condujo al diagnóstico de vejiga no neuropática relacionada estrechamente con factores psicogénicos. El tratamiento psiquiátrico permitió la remisión de la incontinencia en aproximadamente año y medio (Mizunaga, M et al., 1995).

Algunos estudios comparativos, entre mujeres con incontinencia por inestabilidad idiopática del músculo detrusor e incontinencia de estrés, no han encontrado diferencias en algunos rasgos psicológicos, como personalidad histérica, estresores circunstanciales y trastornos sexuales de los que previamente habían informado las mismas; en cambio, sí se han encontrado puntuaciones más altas para ansiedad, neuroticismo, hostilidad y depresión en pacientes con inestabilidad del detrusor que en controles, que apoyan la noción de que se trata de un trastorno psicosomático. Algunos de estos rasgos psicológicos, como neuroticismo, ansiedad, psicastenia y bajo grado de extraversión han sido considerados, en un estudio practicado con 45 mujeres operadas de incontinencia de estrés por dos técnicas diferentes, como factores que influyen en el resultado del tratamiento quirúrgico, mejorando simplemente la sintomatología o facilitando el fracaso del mismo. De hecho tres variables fueron importantes como predictivas del tratamiento: duración de la incontinencia de estrés, neuroticismo y edad de la paciente.

Enuresis nocturna

La emisión nocturna involuntaria de la orina es más frecuente en niños, especialmente varones; suele ocurrir durante el sueño NREM (Estadios III y IV) y en la primera parte de la noche. Precedida de movimiento corporal, se produce el aumento del tono muscular y de la presión de la vejiga con salvas de ondas cortas y emisión de la orina a continuación. Se considera que la enuresis puede ser ocasionada por múltiples etiologías. En principio hay que diferenciar las enuresis funcionales de las no funcionales. Las enuresis no funcionales pueden producirse por factores urológicos tales como una infección urinaria, especialmente en el caso de la enuresis secundaria en chicas, u obstrucción, factores anatómicos (enfermedad espinal, vejiga o musculatura secundaria débil), factores fisiológicos (umbral anormalmente bajo de presión de la vejiga, lo que conduce a un vaciado anticipado), factores metabólicos (diabetes), o mecanismos neurológicos (trastornos convulsivos). Aproximadamente el 70% de estos niños tiene un familiar en primer grado con enuresis funcional. La probabilidad de que un niño padezca enuresis es del 77% si ambos progenitores presentan una historia de enuresis, y del 44% si sólo la presenta uno de ellos.

De patogenia controvertida, se han considerado como factores etiológicos el retraso del desarrollo, factores genéticos, anormalidades del sueño, factores

psicológicos y estrés. Aproximadamente la mitad de los niños con enuresis funcional presentan síntomas emocionales o conductuales, pero está poco claro si esto representa una causa, un efecto o un hallazgo asociado (por ejemplo, limitación del entorno poco clara por parte de los padres). La enuresis funcional puede estar también relacionada con el estrés, los traumas o las crisis psicosociales como el nacimiento de hermanos, comienzo de la escuela, traslados, hospitalización, pérdida, ausencia paterna o crisis de desarrollo. En estos casos de enuresis secundaria inducida por el estrés, existe una prevalencia similar para ambos sexos.

Cistitis intersticial

Es un síndrome que se presenta preferentemente en el sexo femenino y que se caracteriza, desde el punto de vista sintomático, por urgencia urinaria, aumento de la frecuencia miccional durante el día y/o durante la noche y dolor suprapúbico, que a menudo empeora con el estrés y con la ovulación, lo que implica procesos neurohormonales. Otras manifestaciones son dolores articulares, musculares, migrañas, trastornos gastrointestinales y sensación de fatiga inexplicable.

La causa de esta enfermedad sigue siendo desconocida aunque se piensa que es multifactorial. Las hipótesis en cuanto a las causas de la cistitis intersticial incluyen: 1) Acción patógena de las células cebadas en el músculo detrusor y/o la capa mucosa de la vejiga. 2) Alteración de los glicosaminoglicanos del revestimiento vesical que daría como resultado un aumento de la permeabilidad, lo que permitiría la penetración de agentes desencadenantes como drogas, tóxicos, bacterias adherentes, etc. 3) Infección por un agente mal caracterizado como, por ejemplo, un virus de crecimiento lento o una bacteria. 4) Producción de una sustancia tóxica en la orina. 5) Hipersensibilidad neurogénica o inflamación mediada localmente en la vejiga o en la médula espinal. 6) Disfunción muscular del piso pélvico o vaciamiento disfuncional. 7) Un mecanismo autoinmune.

Recientemente se ha encontrado en la orina de pacientes con CI un factor antiproliferativo (APF) péptido que en vejigas normales disminuye la incorporación de timidina por parte de las células epiteliales. Rashid, HH et al. (2004), estudiando enfermos con CI han puesto en evidencia que el APF interviene en el ciclo celular de las células epiteliales de la vejiga probablemente por bloqueo de la fase G2 y/o M del mismo. De esta manera intervendría en la patogénesis de la CI a través de la ruptura de la proliferación urotelial normal y de los procesos de reparación.

En algunos pacientes con cistitis intersticial la vejiga está infiltrada con células mononucleares específicas, presentan una alta incidencia de anticuerpos antinucleares circulantes y responden bien a la administración de antiinflamatorios

y/o terapias inmunosupresoras. A su vez, muchos pacientes con LED, síndrome de Sjögren y fibromialgia presentan anticuerpos contra el urotelio, células musculares y/u otros componentes del tejido conectivo de la vejiga urinaria. Hoy día, pues, se admite una correlación importante entre la cistitis intersticial y enfermedades reumáticas, autoinmunes e inflamatorias crónicas (Lorenzo Gómez, MF & Gómez Castro, S., 2004).

Diversos autores (Christmas, TJ & Rodes, J., 1991; Yamada, T et al., 2000) han puesto de manifiesto que, en el material de biopsia de pacientes con cistitis intersticial, existe un número significativamente mayor de células cebadas en el urotelio y en la submucosa respecto de controles normales, con células cebadas de mayor tamaño en el músculo detrusor que en el urotelio/submucosa (Christmas & Rodes). Técnicas inmunohistoquímicas muestran que las células cebadas triptasa positiva/quimasa positiva pueden ser el tipo predominante en la vejiga de los pacientes con CI (Yamada).

Asimismo, Pang, X et al. (1995) han demostrado la existencia, en la capa submucosa de la vejiga de pacientes con cistitis intersticial, pero no en el músculo detrusor, de fibras sensoriales conteniendo SP con células cebadas yuxtapuestas. También han evidenciado mayor número de células cebadas con receptores para estrógenos en la cistitis intersticial respecto de controles normales, lo que permite explicar la mayor incidencia de esta enfermedad en el sexo femenino.

Estrés, células cebadas y CI

Como sabemos, las células cebadas están involucradas en una diversidad de enfermedades neuroinflamatorias, especialmente en las que empeoran con el estrés (ver Capítulo 16). En estos casos las células cebadas se activan a través de receptores Fc por inmunoglobulinas distintas a la IgE, por anafilotoxinas, por neuropéptidos y citocinas que conducen a la liberación de mediadores selectivos. La célula cebada de la vejiga contiene muchos gránulos, cada uno de los cuales puede secretar diversas moléculas vasoactivas y nociceptivas. Determinados factores, como frío extremo, drogas, neuropéptidos, estrés, traumas y toxinas, pueden activar dichas células con la consecuente secreción de alguno de sus mediadores. Por otra parte, pueden sensibilizar las neuronas sensoriales que, a su vez, pueden activar células cebadas por la liberación de neurotransmisores o neuropéptidos.

Estudios experimentales con ratas (Spanos, C et al., 1997), diseñados para determinar si el estrés psicológico puede activar las células cebadas en la vejiga, han puesto de manifiesto que el estrés de inmovilización no traumático produce la

activación de más del 70% de los mastocitos de la vejiga en los 30 minutos que siguen al estímulo estresante. El pretratamiento con antisuero policlonal a CRH, administrado intraperitonealmente, no tuvo efecto sobre la activación de los mastocitos pero sí redujo sustancialmente la activación de dichas células cuando fueron tratados animales neonatales con capsaicina. Esto sugiere que neuropéptidos sensoriales como la sustancia P están incrementados en las fibras nerviosas cercanas a las células cebadas de la vejiga. En conclusión, estos datos ponen de manifiesto que el estrés psicológico activa los mastocitos vesicales, a través de algún neuropéptido sensorial, constituyendo el vínculo entre estrés y cistitis intersticial.

Saban, R et al. (2002) han demostrado en ratones que las células cebadas intervienen en la inflamación de la vejiga en efecto mediado por la SP en ausencia de receptores NK_1 en la superficie celular. La activación de los nervios sensoriales conduce a la liberación de SP que al estimular las células cebadas induce la liberación de mediadores como la PGD2, la histamina y la triptasa que activan, a su vez, los nervios sensoriales. La PGD2 activa receptores de prostaglandinas (PG), mientras que la respuesta de la triptasa es modulada por receptores PAR (receptor activado por proteasas) presentes en los nervios sensoriales. La amplificación de la liberación de SP por las células cebadas parece ser esencial porque en los ratones con deficiencia en células cebadas la respuesta inflamatoria es menor que en ratones salvajes. Los receptores NK1 presentes en los vasos sanguíneos, células endoteliales y células musculares lisas juegan un papel decisivo en la inflamación como se demuestra en estudios con ratones carentes de estos receptores en los que no se desarrolla inflamación a la SP y a la estimulación por antígenos a pesar de un número incrementado de células cebadas (Figura 22.1).

Un estudio de Alexacos, N et al. (1999) muestra que la neurotensina (NT) está involucrada en la degranulación de las células cebadas, lo que indica que dicho neuropéptido media el efecto del estrés psicológico agudo sobre la degranulación de los mastocitos de la vejiga. Basándose en estos hallazgos se ha sugerido que los antagonistas de receptores de NT pueden ser de utilidad en los pacientes con cistitis intersticial cuyos síntomas empeoran bajo situaciones de estrés.

Estudios con humanos

En un estudio con 14 pacientes afectadas de cistitis intersticial (CI) que fueron sometidas a una tarea de estrés mental durante 25 minutos, Lugendorf, SK et al. (2000) pusieron de manifiesto un incremento del dolor y de la urgencia urinaria a los 25 minutos y a los 70 minutos, disminuyendo la urgencia urinaria pero manteniéndose el dolor hasta los 100 minutos posteriores. Los controles no

experimentaron sintomatología con la prueba de estrés. Este estudio indica que los estresores agudos pueden inducir un incremento de los síntomas en los pacientes con CI. Un estudio del mismo equipo investigador con 45 pacientes del sexo femenino evidenció una relación significativa entre el estrés de la vida ordinaria y los síntomas de dolor y urgencia miccional, encontrándose que esta relación era más pronunciada con las formas más severas de la enfermedad. Los autores indican que el estrés de la vida se asocia con mayores síntomas de la enfermedad, en particular en pacientes cuya enfermedad no está bien controlada (Rothrock, NE et al., 2001).

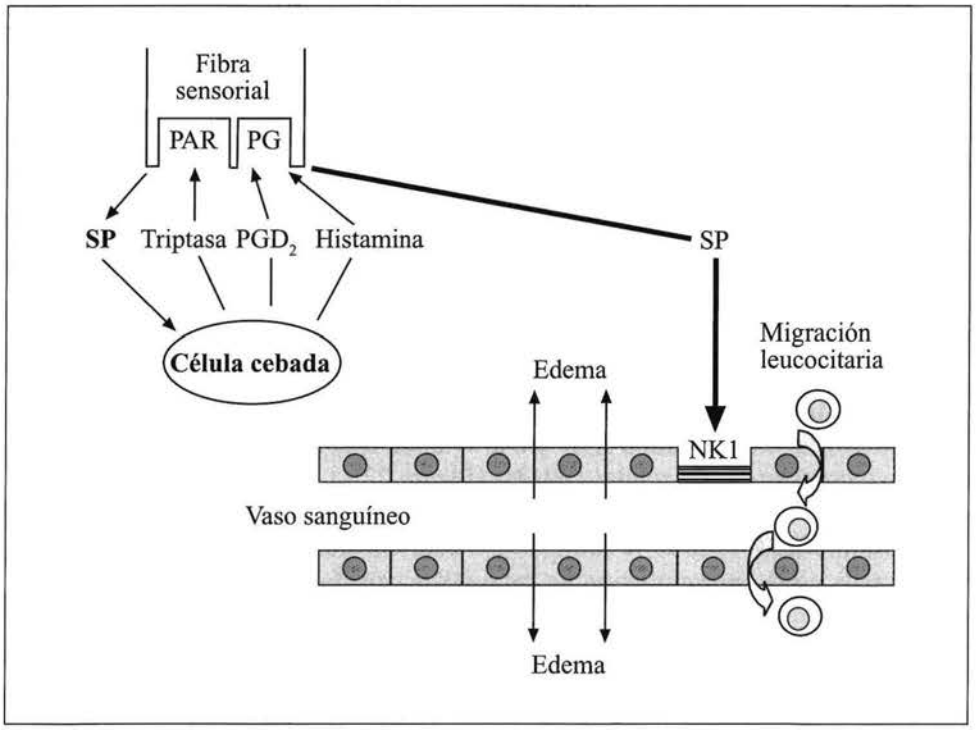


FIGURA 22.1. Comunicación entre las fibras sensoriales y las células cebadas en la cistitis (Adaptado de Saban, R et al., 2002).

Datos procedentes de una reciente investigación llevada a cabo por Weissman, MM et al. (2004) sugieren que la CI y el trastorno de pánico pueden ser componentes de un síndrome genético no identificado. Estudios previos de dichos autores con familias en los que varios miembros estaban afectados de un trastorno de pánico encontraron una asociación entre dicho trastorno de ansiedad y problemas vesicales, afecciones tiroideas, cefalea crónica/migraña y/o el prolapso

de la válvula mitral. La revisión de los datos de estos pacientes permitió concretar que la afección vesical era la CI. Partiendo de estos hallazgos, los investigaron evaluaron la frecuencia del trastorno de pánico en 67 pacientes con CI, en 79 pacientes con otras afecciones vesicales y en 815 familiares de estos pacientes. En los pacientes con CI la probabilidad de presentar un trastorno de pánico era cuatro veces mayor respecto de los pacientes con afecciones vesicales distintas a la CI. Asimismo, en los familiares de los pacientes con CI el riesgo de presentar un trastorno de pánico era dos veces mayor y la probabilidad de resultar afectados por CI o una afección tiroidea se triplicaba. En una revisión de la literatura llevada a cabo por Klausner, AP y Steers, WD (2004), relativa a la posible relación entre ansiedad/depresión y sobreactividad de la vejiga y cistitis intersticial, se pone de manifiesto una asociación entre ansiedad y trastornos miccionales en efecto probablemente mediado por el CRH, que se encuentra aumentado tanto en la ansiedad como en la depresión y en los trastornos funcionales de las vísceras pelvianas (el CRH se expresa en áreas del SNC que controlan la micción y la respuesta al estrés). Estudios experimentales muestran que el CRH estimula la actividad de la vejiga mientras que antagonistas del CRH inhiben la sobreactividad de la misma. Así pues, el CRH puede ser considerado como un mediador de las influencias emocionales en la función vesical, pudiendo participar en la relación entre ansiedad y trastornos miccionales.

Litiasis renal

Los cálculos renales se forman como consecuencia de una serie de trastornos, siendo los más comunes la hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria e hipocitraturia. La calculosis reno-ureteral está constituida fundamentalmente por oxalato y fosfato cálcicos, siendo de presentación frecuente en los países más desarrollados, donde representan casi el 70% de todos los cálculos renales. La prevalencia de este tipo de calculosis varía según factores ambientales como la ingesta y el estilo de vida. La calculosis vesical, constituida por cálculos de urato de amonio y oxalato cálcico, más extendida en los países asiáticos, se halla menos influida por condiciones ambientales.

En la patogenia de la litiasis renal hay que valorar cuatro factores: a) saturación de la orina por sales litógenas que, una vez sobrepasada la capacidad de la orina de mantenerla en solución, puede terminar en la formación de un cálculo; b) déficit de sustancias inhibidoras del proceso de formación de cálculos, que normalmente están presentes en la orina; c) modificación del ph urinario: su aumento facilita la formación de cálculos de estruvita, en tanto que su disminución favorece los de ácido úrico; y d) la disminución del volumen de orina que favorece el aumento de la concentración de sales y con ello la litogénesis.

Urolitiasis y estrés

Estudios experimentales con machos jóvenes de ratas Wistar realizados para analizar la composición cuantitativa de la orina de 24 horas, tras la aplicación de estímulos eléctricos estresantes (Schmucki, O et al., 1984) han delimitado tres grupos de orina, claramente definidos:

- con concentración inalterada de calcio y sodio,
- con concentración de potasio y magnesio claramente disminuida durante los primeros días, en comparación con el grupo control,
- con aumento de la concentración de fósforo inorgánico y ácido úrico durante el período experimental.

La combinación de concentración aumentada de ácido úrico y fósforo inorgánico y de potasio y magnesio disminuida, hablan en favor de una tendencia a la urolitiasis, ya que tanto el ácido úrico como el fósforo inorgánico son reconocidos promotores de la misma en tanto que el potasio y el magnesio son inhibidores de la formación de cálculos.

En otro estudio con ratas a las que se aplicaron dos estresores distintos (torniquete y choque eléctrico), se puso de manifiesto que, además de un aumento significativo del cortisol (lo que es indicativo de respuesta de estrés), había, por un lado, un aumento estadísticamente significativo de la excreción urinaria de agua, sodio y calcio, pero no de potasio y magnesio; y por otro, un aumento significativo de la proporción calcio/magnesio (Marya, RK et al., 1987).

Estos resultados sugieren que el estrés puede ser considerado como un factor involucrado en la génesis de la urolitiasis.

En humanos, se han descrito alteraciones en la excreción de sustancias litogénicas, en pacientes litiásicos con estrés, que incluyen aumento de la concentración de calcio, ácido oxálico, ácido úrico y aumento del cociente calcio/magnesio. Como mecanismo propuesto para la relación estrés/litiasis de oxalato cálcico se incluye la secreción de vasopresina por el eje hipotálamohipofisario (neuropéptido que, como sabemos, produce orina hipertónica) y de ACTH que actuaría vía mecanismo de hiperparatiroidismo secundario para aumentar, directamente, los niveles de calcio en suero.

También se ha informado de una asociación entre acontecimientos estresantes de la vida y litiasis renal sintomática. En un estudio con 200 casos de litiasis renal sintomática y similar número de sujetos control, se investigó la posible relación entre estrés (incluyendo como estresores aquellos acontecimientos de la vida que

los sujetos percibían como altamente estresantes y que tenían un impacto emocional intenso con perturbación de, al menos, 7 días de duración). La tasa de prevalencia global de acontecimientos estresantes de la vida era significativamente más alta entre los casos sintomáticos que entre los sujetos de control, lo que apoya la hipótesis de la asociación entre los acontecimientos estresantes de la vida y la litiasis renal asintomática (Najem, GR et al., 1997). En otro estudio caso-control con 40 pacientes con historia de cólico nefrítico se investigaron los factores de estrés que precedían al cólico nefrítico, utilizando la escala de Holmes y Rahe. Con relación a los controles normales había una diferencia estadísticamente significativa a favor de los casos objeto de estudio en las dos semanas precedentes, pero en cambio no se encontró ninguna diferencia significativa cuando el período precedente fue de treinta días. Este resultado apoya la posible influencia de situaciones precedentes de estrés emocional en el desencadenamiento de crisis de cólico nefrítico en personas predispuestas (Ilário E, 1995).

Prostatitis

Se denomina "prostatitis" a la afectación inflamatoria de la glándula prostática, término que engloba varios procesos: 1) Prostatitis aguda bacteriana. 2) Prostatitis crónica bacteriana y aguda abacteriana (prostatosis). 3) Prostatodinia [En esta forma, aunque existe clínica de prostatitis, no se identifican ni gérmenes patógenos ni aumento de células inflamatorias. Engloba tres cuadros distintos: prostatitis congestiva, mialgias del suelo pelviano (contracturas) y disinergia vesico-esfinteriana].

En pacientes con ***prostatitis crónica*** se han encontrado con mayor frecuencia y respecto a controles normales, determinados rasgos psicológicos como hipocondriasis, depresión, histeria, somatización (Berghuis, JP et al., 1996). En un estudio con un grupo de 134 pacientes diagnosticados de prostatitis crónica (con sintomatología de dolor pelviano y genital con o sin vaciamiento vesical o eyaculación, aumento de la frecuencia urinaria y/o urgencia miccional y a menudo secreción uretral acuosa) que fueron sometidos como único tratamiento a técnicas de manejo de estrés, se encontró que 110 pacientes (86%) manifestaron mejoría, mucha mejoría o haberse curado. El autor sugiere el término de "prostatitis de estrés" para estos casos (Miller, HC. 1988).

La ***prostatodinia***, al igual que la prostatitis crónica no bacteriana, ha sido relacionada con el estrés y con diversas alteraciones psicológicas, especialmente ansiedad y tensión emocional. Constituiría una forma de trastorno psicosomático que provocaría una alteración funcional neuromuscular pélvica con el consiguiente incremento de la presión uretral proximal, ya sea por estímulo adrenérgico local o

distal que, además, facilitaría el reflujo de orina hacia las glándulas prostáticas (prostatitis abacteriana). En estos casos, los cultivos fraccionados y la citología son negativos y la sintomatología de dolor de localización perineal, escrotal, escrotoperineal o uretral, que no es específico de este tipo de prostatitis, es la resultante de una alteración funcional de la vejiga, de la uretra o de la musculatura del suelo pélvico, ya sea aisladamente o interrelacionada. Sería la traducción masculina del síndrome uretral de la mujer. El tacto rectal es igualmente anodino, a veces es doloroso, pudiéndose encontrar hiperactividad del esfínter anal. Los hallazgos urodinámicos (cistomanometría, perfil uretral y electromiografía perineal) son superponibles: incremento de la presión uretral máxima de cierre, disminución del flujo miccional con aumento del tiempo de micción y disinergia detrusor-esfínter. Este incremento de presión facilitaría el reflujo de orina al interior de las glándulas prostáticas. El diagnóstico se hace por exclusión.

CAPÍTULO 23

ESTRÉS E INFECCIONES

Consideraciones preliminares

El estrés psicológico es considerado como un cofactor patogénico potencial de enfermedad infecciosa, alterando, tanto en hombres como en animales, la susceptibilidad a los agentes infecciosos e influyendo en el comienzo, curso y resultado de determinadas patologías infecciosas.

El organismo dispone de dos sistemas para luchar contra la infección: uno inmunitario y otro no inmunitario que se diferencian desde el punto de vista anatómico y funcional.

El mecanismo no inmunitario o inespecífico no se influye por la infección repetida, es decir, es una forma de defensa no adaptativa, estando conformado por células y moléculas no específicas del agente infeccioso.

El sistema inmunitario o específico es adaptativo, es decir, mejora con el contacto repetido con el agente infeccioso y está constituido por células, los linfocitos y sustancias, los anticuerpos, que son específicos del agente infeccioso.

1. Inmunidad específica

Los elementos constitutivos de la misma son los siguientes:

- complejo mayor de histocompatibilidad;
- receptores celulares específicos;

- anticuerpos;
- linfocinas;
- células del sistema inmune:
  - linfocitos;
  - fagocitos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, macrófagos (células de Kupffer, macrófagos alveolares y células de microglia);
  - órganos del sistema inmune: primarios (timo, hígado fetal y médula ósea) y secundarios (ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoide de las mucosas).

2. Inmunidad inespecífica

Está constituida por:

2.1. Mecanismos de defensa ubicados en la superficie del cuerpo:

- piel, que constituye una barrera física;
- células epiteliales de la mucosa respiratoria que incluye el moco y los cilios; la tos también se puede incluir como mecanismo de defensa;
- células epiteliales del intestino y movimientos peristálticos;
- sustancias que recubren las superficies o son segregadas por glándulas y que están dotadas de acción antimicrobiana:
  - ácidos grasos de la piel
  - secreción ácida del estómago
  - lisozima presente en lágrimas y secreciones mucosas
  - lactoferrina;
- flora bacteriana normal en boca, piel y aparato digestivo;

2.2. Mecanismo de la inflamación que incluye diversas células y moléculas:

- células: neutrófilos, eosinófilos, basófilos y mastocitos, monocitos, macrófagos, células NK y linfocitos T;
- moléculas: prostaglandinas y leucotrienos, complemento (anafilotoxinas, opsonina y actividad quimiotáctica), histamina, factores de la coagulación (factor Hageman) y cininas, factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8).

En líneas generales, pues, la inmunidad innata o inespecífica es mediada por neutrófilos, macrófagos y células dendríticas, que inician y amplifican las respuestas inmunes fagocitando gérmenes y antígenos para presentarlos a los

linfocitos T *helper* del sistema específico el cual decide qué tipo de inmunidad específica o adquirida actuará, si la humoral o la celular. Los macrófagos y las células presentadoras de antígenos modulan también la inmunidad específica secretando IL-12 que estimula la producción de IFN-γ y células Th1; a través de la IL-10 e IL-6 estimulan células Th2. La inmunidad adquirida o específica tiene dos componentes complementarios: el componente humoral (células B) y el componente celular (linfocitos T CD4+ y CD8+).

Este sistema inmune se comunica y modula por contacto intercelular y por las citocinas y quimiocinas. Las citocinas innatas inducidas en la respuesta inmune dependen del tipo de germen: los virus inducen IFN-α, IFN-β e IL-15 mientras que las bacterias inducen IL-1 y TNF-α (Oberholzer, C & Moldawer, LL, 2000).

Las respuestas inmunes específicas celular y humoral son coordinadas por las subpoblaciones de linfocitos Th/CD4 que, como es sabido, se dividen en linfocitos Th1 y Th2. Las células Th1 producen IL-2 e IFN-γ que activan macrófagos, células NK, CD4, CD8, efectores de la inmunidad celular; las células Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que modulan la producción de las distintas clases y subclases de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B; así la IL-4 induce la síntesis de IgG 1, 3 y 4; la IL-5 induce IgA y eosinófilos; la IL-6 induce IgM y la IL-4 e IL-13 inducen IgE.

La inmunidad específica celular Th1 elimina gérmenes de crecimiento intracelular (intracitoplasmáticos y en fagosomas) como virus y micobacterias y las células Th2 generan inmunidad humoral constituida por inmunoglobulinas neutralizantes y opsonizantes de gérmenes extracelulares. Además la polarización Th1/Th2 del sistema inmune ejerce regulación cruzada teniendo en cuenta que las citocinas que generan células Th2 en su mayoría son antiinflamatorias y anulan las acciones proinflamatorias de las Th1. Esto es importante ya que, si se generan células que no responden al grupo de citocinas apropiadas, la respuesta es errónea y no efectiva para eliminar el antígeno e incluso puede resultar dañina para el paciente (fenómeno de Koch).

Los efectos del estrés sobre el perfil de las citocinas puede ser un factor importante en la evolución de enfermedades infecciosas, sobre todo en aquellas ocasionadas por gérmenes intracelulares que se combaten con respuesta inmune celular Th1 y células citotóxicas NK (inmunidad innata), células CD4 y CD8 (inmunidad específica) tales como: enfermedades víricas; granulomatosis bacterianas, como tuberculosis, lepra, brucelosis, sífilis; infecciones fúngicas, como histoplasmosis, criptococosis y neumocistis carini; enfermedades por protozoarios, como leihsmaniosis, toxoplasmosis, y tumorales asociadas con infecciones.

Las más estudiadas han sido las infecciones virales persistentes como las del grupo herpes (herpes simple I, II y III, varicela-zóster, citomegalovirus, Epstein-

Barr) que muestran reactivación durante el estrés, tanto en modelos de animales como en humanos, simultáneamente con alteraciones inmunológicas funcionales y cuantitativas, indicando supresión de la inmunidad citotóxica antiviral y un perfil de citocinas Th2.

Enfermedades bacterianas

Los mecanismos defensivos contra las bacterias dependen de que éstas generen toxinas (exo- o endotoxinas), o de que se presenten encapsuladas o intracelularmente.

A) Bacterias generadoras de toxinas

Las exotoxinas son proteínas secretadas por gran número de bacterias y que tienen un carácter nocivo al alterar el metabolismo de las células del huésped. Tienen gran poder inmunógeno y son producidas por bacterias Gram + y Gram –. Son neutralizadas totalmente por anticuerpos bien incrementando su eliminación por macrófagos, bien bloqueando los sitios de unión de la toxina con sus receptores celulares.

Las endotoxinas son lipopolisacáridos de la membrana externa de todas las bacterias Gram negativas. Apenas tienen poder inmunógeno y son neutralizadas parcialmente por anticuerpos.

Ejemplos de bacterias generadoras de toxinas son:

Especies de Clostridium (C. tetani, C. botulinum, C. perfringens), B. anthracis, Corynebacterium diphtheriae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, etc.

B) Bacterias encapsuladas

Este tipo de bacterias supone un desafío para el sistema inmune ya que la existencia del polisacárido capsular impide la fagocitosis por macrófagos y polimorfonucleares (PMN), siendo preciso para ello la opsonización con anticuerpo y complemento (recordemos que opsonización es la acción y el efecto de volver a las bacterias susceptibles de fagocitosis).

Ejemplos de este tipo de bacterias son: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis y gonorrehae, Klebsiella pneumoniae.

C) Bacterias intracelulares

Se trata de bacterias que escapan a la acción de los anticuerpos y del complemento al localizarse en el interior de los macrófagos. Una vez procesados, los antígenos microbianos se expresan en la superficie de dichas células junto al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), lo que produce la activación de linfocitos T; estos a su vez producen factores activadores de macrófagos (IFN-γ) lo que permite el procesamiento de las bacterias.

Ejemplos de este tipo de bacterias son: especies de Salmonella, de Brucela, Legionella pneumophila y especies de Mycobacterias (M. Tuberculosis).

Enfermedades por virus

Los mecanismos defensivos que se ponen en marcha ante una infección vírica son celulares (linfocitos T, B y macrófagos) y moleculares (anticuerpos, complemento e interferón), pero dependen de la fase de la infección vírica:

- en la fase inicial de multiplicación en el epitelio y ganglios linfáticos, los mecanismos defensivos corren a cargo de anticuerpos (IgA) e interferón;
- en la fase de viremia, son los anticuerpos;
- durante la multiplicación todos los elementos defensivos pueden ser activos.

La respuesta natural frente a infecciones víricas está constituida por IFN-α e IFN-β. El primero es producido por los fagocitos mononucleares; el segundo, por los fibroblastos. Las dos citocinas presentan diferencias estructurales pero actúan sobre el mismo receptor celular y tienen idénticas funciones. Su efecto consiste en interferir en la replicación viral y aumentar la capacidad lítica de las células NK y CTL al incrementar la expresión de moléculas de la clase I del MHC en la superficie celular.

Una característica de los virus que hay que tener en cuenta es que poseen productos génicos, denominados virocinas, que se parecen morfológica y funcionalmente a las citocinas y quimiocinas y sus receptores que pueden modular la respuesta inmune. Ejemplos de virus con estas características son: a) el virus de Epstein Barr, que tiene una proteína similar a IL-10 que inhibe la inmunidad antiviral y favorece respuestas TH2; b) el virus herpes virus humano tipo 8 (asociado con neoplasias tipo linfomas y sarcoma de Kaposi), especialmente en sujetos con SIDA, que posee moléculas inmunorreguladoras; c) el citomegalovirus (CMV), virus que persiste latente y asintomático en personas inmunocompetentes pero que se reactiva en situaciones de estrés, es potenciado por la inmunodesviación TH2 generadas por estrés y es oportunista fatal en personas con inmunodeficiencia celular y

trasplantados, y tiene moléculas inmunorregulatorias sobre todo en receptores que secuestran citocinas; además, se ha demostrado que la susceptibilidad a la infección depende de las citocinas secretadas por el huésped y su estado nutricional (Geis, LJ & Hinde, SL., 2001).

Infecciones por hongos: micosis

Los mecanismos defensivos que el organismo pone en marcha frente a infecciones micóticas son fundamentalmente de tipo celular: neutrófilos, macrófagos y fagocitos (también células NK). Una deficiencia de la inmunidad celular (un ejemplo claro lo constituye el SIDA) predispone a la proliferación de cándidas en las mucosas o a que se incrementen la gravedad y la diseminación de otras afecciones micóticas como coccidioidomicosis, histoplasmosis o criptococosis.

Candidiasis vulvovaginal

La candidiasis vulvovaginal constituye la segunda causa más común de infección vaginal. Afecta principalmente a mujeres entre 20 y 40 años, y se calcula que entre el 50% y el 72% de las mujeres han presentado por lo menos un episodio en el transcurso de su vida. Se incluyen pacientes con cultivos positivos para Cándida, si bien desde el punto clínico pueden carecer de sintomatología alguna o presentar los síntomas clásicos, como prurito vulvar, presente en la mayoría de las pacientes, dispareunia, irritación vulvar y disuria. El flujo suele ser escaso, de color blanco-amarillento y de consistencia grumosa con aspecto caseoso. Resulta característico el hecho de que los síntomas se exacerben una semana antes del comienzo de la menstruación. La exploración revela la existencia de eritema vulvar y vaginal y a menudo se observan lesiones periféricas pustulopapulares. El cérvix es normal. Se trata de una enfermedad con frecuentes recurrencias. Aproximadamente el cinco por ciento de las mujeres son diagnosticadas de candidiasis vulvovaginal recurrente o crónica, que se define como cuatro o más episodios en un año, constituyendo la diabetes o la inmunosupresión factores de riesgo. En el 90% de los casos la candidiasis está producida por *Cándida albicans* que es un agente saprofito cuya colonización de la vagina no indica infección; en el resto de los casos puede estar producido por *C. globrata* y *C. tropicalis*. La transmisión puede ser por dos mecanismos: endógeno y exógeno; el endógeno se debe a una alteración en la flora vaginal favorecida por embarazo, tratamientos antibióticos de amplio espectro, diabetes e inmunosupresión, y el mecanismo exógeno es por transmisión sexual. En su patogenia juegan un importante papel, entre otros, el embarazo, el tratamiento con estrógenos, anticonceptivos orales, corticoides o antibióticos de amplio espectro, el uso de ropa sintética y la inmunodepresión.

Aunque existen en la bibliografía resultados contradictorios, la vulvovaginitis candidiásica recurrente se ha relacionado con un deterioro de la inmunidad celular, siendo la mayoría de los episodios clínicos en la fase lútea tardía, lo que sugiere una clara influencia hormonal en la capacidad de resistencia del huésped. Corrigan, EM et al. (1998), en un estudio caso-control, investigaron la respuesta inmune celular de 28 mujeres con candidiasis vaginal recurrente. La proliferación de los linfocitos de sangre periférica estimulada por cándida y la producción de IFN-γ en respuesta a cándida y a la tuberculina (PPD = derivado proteínico purificado) estaban significativamente disminuidas en el grupo de pacientes respecto del grupo de control. Por otra parte, en la fase folicular, comparativamente con la fase lútea, la producción de IFN-γ estimulada por cándidas y la proliferación de linfocitos estaban significativamente disminuidas en las pacientes respecto al grupo de control. Estos resultados sugieren que puede existir una desregulación parcial de las células T en la candidiasis recurrente que puede ser exacerbada por el balance hormonal existente durante la fase folicular.

Irving, G et al. (1998) muestran que las mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente tienen significativamente más probabilidades de experimentar menos satisfacción en la vida, menos autoestima, episodios de depresión y de percibir su vida de un modo más estresante.

Según los resultados de un estudio longitudinal, llevado a cabo en el período comprendido entre 1991-1994 con una muestra de 9.098 mujeres procedentes de la práctica ginecológica, los factores responsables identificados en la mayor parte de los casos de micosis vulvovaginal fueron el estrés, inducido por la situación psicosocial de la mujer, y un sistema inmune debilitado (Meyer, H et al., 1998).

Asimismo, un estudio reciente de Ehrstrom, SM et al. (2005) con 35 pacientes con vulvovaginitis recurrente por cándida pone de manifiesto que los niveles incrementados de cortisol al despertar estaban significativamente atenuados en las pacientes respecto del grupo de control, concluyendo que la mayor incidencia de infección recurrente en estas mujeres puede ser una manifestación del deterioro de la inmunidad debido al estrés crónico.

Datos de un estudio longitudinal caso-control con 117 mujeres que habían tenido al menos un episodio de candidiasis vaginal en los dos años previos al inicio del estudio muestra que los factores psicosociales, y en particular el estrés, constituyen la causa primaria de vulvovaginitis por Cándida albicans y que, desde el punto de vista estadístico, los factores somáticos tienen poca relevancia para explicar la incidencia y las recaídas de dicha enfermedad (Meyer, H et al., 2006).

Infestación por parásitos

- Protozoos. El principal mecanismo defensivo frente a este tipo de parásitos es la inmunidad celular a expensas, básicamente, de los linfocitos T (TCD4) a través de la secreción de linfocinas (interferón).
- Helmintos. Contra los helmintos resulta eficaz la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos de la clase IgE. Los macrófagos, eosinófilos, células cebadas y basófilos son las células cuyos receptores para la región constante de estas inmunoglobulinas muestran mayor afinidad.

Influencia del estrés en los procesos infecciosos

En la práctica clínica diaria no resulta extraño atender pacientes con afecciones víricas generalmente de vías respiratorias altas o cutáneas, en relación con una situación de carácter estresante. Incluso cabe la posibilidad de que una afección respiratoria banal pueda derivar en una complicación, como puede ser el caso de una sinusitis aguda a raíz de un catarro común.

A este respecto resultan sugerentes los resultados de estudios experimentales llevados a cabo con ratones en los que se combinaron un estímulo estresante y la inoculación de un agente infeccioso, variando el orden de aplicación de ambos y analizándose variables como morbididad/ mortalidad y cuantificación del interferón. Los resultados comunicados han sido los siguientes:

- La aplicación del agente infeccioso antes que el estímulo estresante incrementa la morbi/mortalidad.
- La inoculación del agente infeccioso después de la aplicación del agente estresor disminuye la morbi/mortalidad.
- Niveles más elevados de interferón cuando el agente estresor se aplica antes de la inoculación del patógeno; el efecto contrario se observa cuando se aplican al mismo tiempo el agente estresor y el patógeno.

Datos de un estudio experimental llevado a cabo con un grupo de estudiantes en que se analizaron los efectos del estrés agudo sobre los niveles salivales de la sialil sulfo-Lewis (sulfo-Le), sustancia recientemente identificada como molécula de adhesión para el Helicobacter pylori (Hp) que se une a una glicoproteína de la mucosa (MUC5B), Bosch, JA et al., (2000) ponen de manifiesto un fuerte incremento de la concentración de sulfo-Le en la saliva y de la adhesión del Hp mediada por la saliva, poniendo en evidencia un eslabón directo entre los cambios bioquímicos mediados por estrés y la alteración de la interacción entre el microbio y el huésped, sugiriendo que el aumento de la adhesión bacteriana puede ser un factor que contribuya a la relación observada entre estrés y susceptibilidad a la enfermedad infecciosa.

Un estudio reciente de Bailey, MT et al. (2005) con ratones pone de manifiesto que el estrés puede facilitar la translocación de la microflora cutánea y gastrointestinal a los órganos linfoides. Antes de ser sometidos a estrés sólo un pequeño porcentaje de animales mostraba niveles perceptibles de bacterias en los ganglios linfáticos inguinales, en el bazo, en el hígado y en los ganglios linfáticos mesentéricos. Después de ser sometidos a ruptura social repetida (estrés social) aumentó significativamente el número de animales que tenían bacterias en los ganglios linfáticos y mesentéricos. El refrenamiento crónico tuvo un efecto similar, incrementado el porcentaje de animales con bacterias en ganglios linfáticos e inguinales y en el hígado. No obstante, los niveles de bacterias fueron similares en ratones estresados y no estresados. Estos resultados indican que el estrés facilita la translocación de bacterias en el huésped aportando un mecanismo adicional mediante el cual el estrés puede impactar en la salud.

En el estudio de la relación estrés/infección, diversas enfermedades infecciosas han sido objeto de investigación preferente como la tuberculosis, algunas afecciones estreptocócicas, enfermedades víricas de vías respiratorias altas, la mononucleosis infecciosa, afecciones por herpes simple y, en los últimos años y de una manera muy especial, el SIDA.

En capítulos anteriores se han tratado diversos aspectos relativos a afecciones por virus del herpes simple, viriasis respiratorias, mononucleosis infecciosa y otras. Por ello, en este capítulo únicamente se hará referencia a dos procesos, la tuberculosis, por un lado, objeto de estudio hace muchos años, y el SIDA, enfermedad de permanente actualidad.

1. Tuberculosis

Como sabemos, la tuberculosis es causada por una bacteria intracelular, y es el sistema inmune celular el responsable de luchar contra la misma. Se ha señalado el impacto negativo del estrés sobre la evolución de la misma. Posiblemente, la primera observación de que un evento estresante podía alterar las relaciones huésped-parásito proceda del informe de Ishigami, T (1919) quien encontró que la incidencia de tuberculosis correlacionaba con una disminución del índice de opsonización del suero de escolares japoneses (recordemos que la opsonización consiste en el recubrimiento de un microorganismo con la proteína C3b del complemento, lo que facilita su fagocitosis). El incremento de la tuberculosis en los niños escolares y en los maestros se atribuyó al ambiente estresante encontrado en las escuelas. Posteriormente se comprobó que la tuberculosis tenía una evolución más positiva, con mejores expectativas de recuperación, cuando las circunstancias ambientales del enfermo (apoyo social, trabajo, familia, etc.) eran favorables. Un estudio realizado con trabajadores de sanatorios antituberculosos puso de

manifiesto que los acontecimientos estresantes eran de mayor importancia en los sujetos que contrajeron la enfermedad que en los empleados sanos, de control. Otros estudios en pacientes con esta enfermedad evidenciaron que dos años antes del comienzo o de la recaída de la enfermedad habían existido desajustes graves de tipo psicosocial. De cualquier forma estos estudios, y otros de similares características, tropiezan con el inconveniente de una metodología poco ajustada puesto que se dejan de valorar otros factores con clara incidencia sobre el sistema inmune como, por ejemplo, el estado nutricional y el tipo de alimentación, ya que sabemos que cambios cuantitativos y cualitativos en proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales pueden afectar significativamente al sistema inmunitario.

No obstante, se sabe que la mayor parte de las personas expuestas al bacilo de Koch lo controlan de manera eficiente y sólo una pequeña parte desarrollan la enfermedad. Los individuos que controlan la infección tienen un perfil de citocinas Th1 y los que no la controlan, tienen un perfil Th0 o Th2 (los linfocitos Th0 tienen la capacidad de producir todas las citocinas específicas de células T) con lo que refuerzan la inflamación y la lesión tisular pero no eliminan el bacilo. Este patrón inmunológico ha sido postulado por autores como Rook, GA & Hernández-Pando, R (1996) como responsable del fenómeno de Koch y que haría del estrés un factor favorecedor del desarrollo de la tuberculosis.

Zwlling et al. (1990) estudiaron en ratones resistentes y susceptibles al *Mycobacterium bovis* los efectos del estrés de refrenamiento sobre la expresión de las glicoproteínas I-A del complejo mayor de histocompatibilidad por los macrófagos cuando se les inoculaba BCG a los animales. La diferencia entre ambos tipos de ratones estriba en que los resistentes expresan de manera persistente glicoproteína I-A mientras que los ratones susceptibles la expresan de manera transitoria. Cuando se encerró a los ratones, quedó suprimida la expresión de I-A en los ratones susceptibles, pero no se afectó en los ratones resistentes. La supresión de la expresión de A-I se producía inmediatamente antes o al mismo tiempo que se les inoculaban los microorganismos. La corticosterona originó un efecto similar, es decir, suprimió la expresión de I-A por los macrófagos de ratones susceptibles al BCG pero no afectó a la de los ratones resistentes. El estrés indujo en los dos tipos de ratones similares efectos en la secreción de corticosterona. Los efectos del estrés resultaron atenuados al inocular mayores dosis de BCG o con la aplicación de IFN-γ. Estos datos hablan en favor de la existencia de distintas susceptibilidades de los ratones al estrés, lo que encaja con lo expuesto anteriormente en el sentido de que solo una parte de las personas expuestas al bacilo de Koch desarrollan la enfermedad. Es decir, si se extrapolan los resultados obtenidos con ratones a la población humana, es posible que las personas susceptibles puedan verse afectadas con mayor facilidad por el estrés que las personas resistentes, pudiendo conducir a la reactivación de la enfermedad.

2. Lepra

Es una enfermedad en la que el perfil de citocinas difiere según la forma clínica. En los pacientes con lepra localizada o tuberculoide, el perfil de citocinas es la Th1 que es responsable de que haya una formación granulomatosa con escasos bacilos, intensa reacción a la lepromina cutánea e inmunoglobulinas normales que indica una adecuada respuesta inmune celular. Pero en los pacientes que desarrollan la enfermedad generalizada o lepromatosa se observan datos histoinmunológicos consistentes en escasa formación de granulomas pero con abundantes bacilos en los macrófagos; existe anergia a la lepromina, lo que indica una inmunodeficiencia celular específica e hipergammaglobulinemia que indica hiperactividad humoral consecuencia del cambio a un perfil Th2.

Características inmunológicas similares se han descrito en otras enfermedades crónicas granulomatosas como la sífilis, la leishmaniosis, la toxoplasmosis, que inducen a sospechar que el estrés puede tener gran importancia en la evolución o resistencia a dichas enfermedades. Hay que tener en cuenta que estas enfermedades están asociadas con la pobreza y con conflictos sociales que son factores de gran estrés.

3. Sida

Como es sabido, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causal del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), que representa la expresión clínica final de la infección. La característica más importante de esta infección es la destrucción del sistema inmune, si bien el VIH también origina una serie de manifestaciones neurológicas y tumorales. Esto es debido al doble tropismo del VIH; por un lado, como todos los lentivirus (*los lentivirus son un grupo de virus, subfamilia de los retrovirus, caracterizados por una lenta propagación y evolución*), infecta a las células de estirpe macrofágica, y por otro, presenta un tropismo especial por los linfocitos CD4. Se conocen 2 tipos de virus: VIH-1 y VIH-2, siendo el primero el responsable de la epidemia en occidente.

Etapas de la enfermedad

En la infección por VIH se distinguen las siguientes etapas:

a) Primoinfección. Tras la entrada en el organismo, el virus se disemina a través de los órganos linfoides y del sistema nervioso. En esta etapa (periodo ventana de 4- 12 semanas), no se pueden detectar anticuerpos específicos frente al VIH, pero

sí existe una actividad citotóxica, que sugiere que la respuesta inmune celular es más precoz e importante en el control inicial de la replicación viral que la síntesis de anticuerpos. El paciente infectado puede persistir asintomático o presentar un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósido (30%-70% de pacientes, a menudo inadvertido). Es una etapa donde inicialmente los niveles de viremia son altos (carga viral elevada), así como el número de linfocitos CD4 infectados. A los 10-20 días del contagio irá apareciendo el antígeno p24 circulante (2-6 semanas) y, paulatinamente, aparecerán diferentes tipos de anticuerpos e inmunidad celular, coincidiendo con la desaparición del antígeno p24 y el descenso de virus circulante y de células CD4 infectadas.

Los linfocitos infectados y los viriones libres son atrapados en la red de células dendríticas de Langerhans de los ganglios linfáticos produciendo una hiperplasia folicular. Como consecuencia de la virulencia de las cepas infectantes y de la intensidad de la respuesta antiviral generada por el huésped, se alcanza una carga viral basal tras la primoinfección, dato de gran valor pronóstico en la evolución de la infección. Aún así, esta respuesta antiviral no consigue erradicar el virus.

b) Fase crónica asintomática. En esta fase, la viremia disminuye respecto a la primoinfección, pero el virus continúa replicándose, sobre todo en el tejido linfoide, que es el gran reservorio de la infección. Sólo en una proporción muy baja de los linfocitos infectados (<1%) el VIH se replica de forma activa, en el resto permanece de forma latente. La carga viral en los órganos linfoides es entre 10 y 10.000 veces superior a la circulante, con tendencia progresiva a igualarse. Los niveles de células CD4+ se mantienen relativamente estables, pero van descendiendo paulatinamente. Esta fase es asintomática, con o sin adenopatías, plaquetopenia o mínimos trastornos neurológicos.

c) Fase avanzada o sida. Con el tiempo el sistema inmunitario se muestra incapaz de contener la replicación viral. Tras un período de 4 a 5 años de la infección primaria las cepas virales evolucionan en algunos individuos a cepas de tipo X4 pudiendo infectar líneas celulares T además de células T primarias, lo que aumenta la destrucción inmunológica y desplaza el equilibrio entre virus y huésped a una fase de replicación viral acelerada y de profunda inmunosupresión. El deterioro incrementado del sistema inmune se refleja en la disminución de la respuesta humoral y celular: disminuyen los niveles de anticuerpos p24, anticuerpos neutralizantes, actividad citotóxica y el número de linfocitos CD8. Desde el punto de vista clínico, en esta etapa se produce la aparición de infecciones oportunistas y síntomas constitucionales, descenso de los niveles de CD4+ (menor de 200/μl) y aumento de la carga viral, igualándose la carga viral circulante y la de los ganglios linfáticos.

La media de progresión a SIDA es de 10 años, aunque alrededor del 20% progresan a SIDA en menos de 5 años y un 10% no habrá progresado a los 20 años (progresores lentos). Los factores asociados a la no progresión pueden ser de carácter inmunológico (respuesta CTL anti-VIH más potente y niveles altos de anticuerpos neutralizantes), virológico (niveles bajos o indetectables de viremia, infección por cepas virales menos virulentas) o de carácter genético (predisposición genética para sintetizar con mayor eficacia factores solubles inhibidores de la replicación viral).

Respuesta inmune y mecanismos de inmunodepresión

La infección por el VIH genera una respuesta inmune importante que a su vez acelera la propia destrucción de linfocitos. Además del efecto citopático directo producido por el VIH, existen una serie de mecanismos indirectos de destrucción de CD4+ debidos a la propia respuesta inmunitaria del paciente y al efecto tóxico de proteínas que alteran las vías de transducción linfocitaria y llevan a la muerte celular. Tras la entrada del VIH se genera una respuesta inmunitaria enérgica de tipo humoral y celular:

1. Respuesta humoral: a) Específica: se generan anticuerpos contra la mayoría de las proteínas virales (anticuerpos frente a proteínas estructurales y reguladoras, anticuerpos neutralizantes: gp120, gp41 y anticuerpos facilitadores), pero esta respuesta no sólo no resulta muy eficaz sino que incluso puede facilitar la parasitación de células que poseen receptores para la fracción Fc de las inmunoglobulinas, como macrófagos y linfocitos. b) Inespecífica: a cargo del sistema de complemento e interferones. El VIH es capaz de activar el complemento, pero además de no dañarlo, el complemento participa en la progresión y extensión de la infección.

2. Respuesta celular: a) Específica: a cargo de los linfocitos citotóxicos CD8 (CTL). Constituye, probablemente, la respuesta más eficaz frente al VIH. Los linfocitos CD8, además de la respuesta citotóxica, liberan factores solubles que inhiben la replicación viral. b) Inespecífica: representada por la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la actividad citotóxica de las células NK y factores solubles (citocinas y quimiocinas). No obstante, esta respuesta no es capaz de eliminar completamente la replicación del virus.

El VIH es capaz de eludir la respuesta del sistema inmune a través de diversos mecanismos: A) Variabilidad genética: la alta tasa de mutabilidad, debido a los errores de la transcriptasa inversa viral, junto con la alta cinética de replicación, produce mutantes de escape, de forma que el VIH se encuentra en el organismo

como un conjunto de poblaciones genéticamente distintas, denominadas *cuasiespecies*. La posibilidad de recombinación también contribuye a la variabilidad genética, cuando las moléculas de ARN proceden de distintos virus, puede generarse un virus con genoma híbrido (cepas recombinantes). B) Enmascaramiento de epítopos de neutralización, mecanismo que protege a la célula infectada frente a los CTL por internalización de los complejos HLA clase I, necesarios en el reconocimiento de la célula infectada por CTL. C) Latencia y reactivación: una célula infectada de forma latente no puede ser reconocida por los CTL, escapa del sistema inmune y, cuando se produce la reactivación, la generación de nuevos viriones es más rápida que la destrucción por el sistema inmune. D) Infección de reservorios: la persistencia de un reservorio de VIH (órganos linfoides, SNC y sistema reproductor) es el principal obstáculo para la supresión efectiva de la replicación viral debido a la baja biodisponibilidad de los fármacos y la escasa accesibilidad de los anticuerpos a esos reservorios.

Curso natural de la infección por VIH

El curso natural de la infección por VIH puede verse influido por diversas variables:

1. Unas son dependientes del inóculo viral, es decir, de la mayor o menor virulencia de las cepas víricas que predominen en un individuo (número de partículas transmitidas, vías de contagio, características de la cepa vírica, etc).

2. Otras variables dependen de factores ambientales, que actúan como cofactores como: a) otros agentes infecciosos que pueden potenciar la inmunodeficiencia que produce el VIH (como es el caso de la tuberculosis que puede aumentar la replicación del VIH en las células infectadas); b) determinados fármacos o drogas (heroína y metadona) y sustancias tóxicas (como nicotina, alcohol) que pueden aumentar la replicación viral; c) agentes físicos como la radiación UV (procedente de la radiación solar o de lámparas UVA) que actúa lesionando el ADN y activando la transcripción del genoma proviral en las células infectadas.

3. Finalmente, variables dependientes de las características del huésped como son:

- determinados fenotipos del HLA, que se asocian con aumento de la destrucción de las células CD4+;
- la edad: mayor rapidez de progresión del SIDA relacionada con la edad de infección viral;
- el estado nutricional;
- el ejercicio físico;
- el estrés.

Sida y estrés

El estrés, por su influencia negativa sobre el sistema inmunitario, puede, en primer lugar, aumentar la vulnerabilidad a la infección, es decir, incrementar el riesgo de infección en caso de exposición al VIH y, en segundo lugar, puede influir en el curso de la infección ya instaurada, potenciando la replicación del VIH y agravando el curso de la enfermedad. Finalmente, el estrés puede acelerar la progresión de la enfermedad por VIH induciendo conductas perjudiciales para la salud.

A) Estudios experimentales

Monos *macacus rhesus*, sometidos a condiciones variables de estabilidad o inestabilidad social, fueron inoculados con el virus simio de la inmunodeficiencia. Los animales en la situación social inestable presentaron alteraciones conductuales (menor adopción), sobrevivieron menos tiempo y presentaron menor concentración de cortisol en comparación con los animales en situación social estable; los animales que recibieron amenazas sociales tenían concentraciones más altas de RNA del virus de la inmunodeficiencia simia, mientras que los que llevaron a cabo actividades de adopción tenían concentraciones más bajas (Capitanio, JP et al., 1998). Estos resultados sugieren que los factores sociales pueden tener un impacto significativo en el curso de la enfermedad por inmunodeficiencia, habiéndose sugerido como mecanismo involucrado en la relación factores sociales/curso de la enfermedad el cambio en las hormonas del eje hipófiso-suprarrenal.

Estudios previos con *macacus* infectados pusieron de manifiesto que diversas variables psicosociales como, por ejemplo, la separación social (con lo que supone de ruptura social) mostraban una relación significativa con alguno de los indicadores de enfermedad, tales como pérdida de peso, e influían en el período de latencia para presentar leucopenia y linfopenia (indicadores de progresión de infección VIH a SIDA), así como en la supervivencia (Capitanio, JP et al., 1991).

B) Estudios en humanos. Factores psicosociales y progresión de la infección por VIH

Diversos estudios sugieren que los factores psicosociales juegan un papel en la progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia a SIDA. Leserman, J et al. (2000) analizaron los efectos de acontecimientos estresantes, de síntomas de depresión, del apoyo social y de las estrategias de *coping* así como de los niveles de cortisol en la progresión de la infección por VIH en 82 hombres homosexuales. Los afectados no presentaban SIDA en el momento del estudio, llevándose a cabo un seguimiento cada seis meses durante 7,5 años. La progresión de la enfermedad se

determinó sobre la base del recuento de linfocitos CD4 (+) o por la presencia de una condición patológica indicadora de SIDA. Los resultados mostraron que la progresión más rápida a SIDA fue asociada con una mayor acumulación de acontecimientos de vida de carácter estresante, con una estrategia de *coping* de negación, con menor satisfacción con el apoyo social y con niveles más elevados de cortisol en suero. Otras variables como la edad, el nivel de educación o determinados hábitos como fumar o una conducta sexual peligrosa no constituyeron factores de predicción significativos de progresión de la enfermedad. Otro estudio posterior de este mismo autor (Leserman, J et al., 2002) con una muestra de 96 homosexuales VIH positivo y un seguimiento de 9 años muestra resultados similares a los anteriormente descritos de forma que los acontecimientos estresantes, el humor disfórico y un apoyo social limitado se asociaron con una progresión clínica más rápida de la enfermedad, siendo el cortisol una variable independiente de progresión de la enfermedad.

Ironson, G et al. (2005) en un estudio longitudinal a dos años han evaluado el papel de las variables psicosociales como factor de predicción de variación del número de células CD4 (+) y de la carga viral (CV) en una muestra multiétnica de 177 hombres y mujeres en tratamiento con antirretrovirales. Los resultados han mostrado que la depresión, la desesperación y el nivel de educación fueron factores de predicción del declive de células CD4 y de la CV. Los eventos estresantes y la evitación como estrategia de *coping* fueron predictores de cambios en la carga viral. La acumulación de variables mostró una relación más fuerte con los indicadores de progresión de la enfermedad: así, la acumulación de depresión y desesperación se asoció con la disminución de linfocitos CD4 y aumento de la CV y la acumulación de ambas variables con el nivel de educación relacionó con una disminución de la relación CD4/CV.

Respecto al estrés los trabajos realizados en humanos con el fin de estudiar la posible relación entre estrés y desarrollo y curso de la enfermedad ofrecen resultados contradictorios; así, mientras unos han encontrado, por efecto del estrés, disminución de las respuestas inmunitarias en homosexuales, tanto antes como después del diagnóstico de seropositividad, otros no han podido hallar pruebas al respecto. En un estudio con una cohorte de 1.011 varones homosexuales (Kessler, RC et al., 1991) no se encontró ninguna evidencia de que sucesos estresantes importantes tuvieran un efecto significativo en el inicio de los síntomas, indicado por un descenso en el porcentaje de células Th CD4 o aparición de manifestaciones clínicas como aftas o fiebre. Los autores de este estudio indicaron que no es necesario que los afectados asintomáticos modifiquen sus vidas para evitar estar expuestos a experiencias estresantes o de que desplieguen capacidades especiales de *coping* para anticiparse a la progresión de la enfermedad. Otro estudio que investigó las relaciones entre variables inmunes y psicosociales en una muestra de

221 sujetos adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia (Perry, S., 1992) no halló relación alguna entre los factores psicosociales e indicadores de progresión de la enfermedad.

Un estudio prospectivo realizado con 93 varones homosexuales VIH positivos, que no presentaban síntomas cuando se inició el estudio, ni antecedentes de drogadicción alguna y tampoco estaban afectados de otras enfermedades concomitantes, y a los que se hizo un seguimiento periódico máximo durante 42 meses en los que, además de las correspondientes controles médicos, psiquiátricos y neuropsicológicos, se evaluaron los acontecimientos estresantes de la vida, puso de relieve que el riesgo de progresión de la enfermedad por VIH aumentaba no sólo en relación con el mayor número de sucesos estresantes experimentados por los pacientes sino que la mayor gravedad de los mismos también jugaba un significativo papel en este sentido. En este estudio los síntomas depresivos no mostraron relación con la progresión de la infección (Evans, DL et al., 1997).

Los estresores vitales y el estilo de *coping* se han asociado con alteraciones de la inmunidad celular similares a las halladas en la infección por HIV. En una muestra con once voluntarios homosexuales seropositivos varones, en la que se llevó a cabo un análisis sobre la posible influencia del estrés y estilo de *coping* en el desarrollo del SIDA, se encontró una significativa asociación entre estresores vitales en el año previo y un estilo pasivo de *coping* con el recuento total de linfocitos; es decir, el impacto de estresores mayores y el estilo de *coping* se asociaron con menor número de linfocitos totales. La misma tendencia se encontró para la relación entre ambas medidas y recuento de células T CD4, que son directamente infectadas por el virus HIV (Goodkin, K et al., 1992). Estos hallazgos preliminares sugieren que los estresores vitales y el estilo de *coping* pueden ser también predictores del desarrollo de SIDA, puesto que está bien documentado que la disminución del número de células T CD4 y de linfocitos totales predicen fuertemente la progresión clínica a SIDA.

Determinados parámetros inmunes de los sujetos infectados con VIH pueden sufrir modificaciones selectivas de acuerdo con los niveles de estrés, combinados con niveles elevados de glucocorticoides (GC), y alterar la capacidad defensiva del huésped contra la infección. Son las conclusiones de un estudio de Pettito, JM et al. (2000) con 94 infectados con VIH asintomáticos y libres de medicación. Divididos en dos grupos de acuerdo con los niveles basales de cortisol (con altos y bajos niveles) y tras la evaluación de los niveles de estrés en los seis meses precedentes, los autores encontraron una correlación entre alto estrés y elevados niveles de cortisol con menor número de linfocitos T CD8(+) y de células NK CD16 (+), CD56 (+) y CD 57 (+).Una producción basal más alta de cortisol puede caracterizar a un subgrupo de individuos que presentan una sensibilidad aumentada a los efectos del estrés sobre determinados parámetros del estado inmune.

En otro estudio, con hombres gay de 65 años con infección por HIV, se analizó la relación entre estrés severo, síntomas depresivos y cambios en los parámetros inmunes durante un período de dos años (Leserman, J et al., 1997). El estrés severo y los síntomas depresivos se relacionaron de forma independiente con disminución de células T CD8+ y células NK. El estrés y los síntomas depresivos, sobre todo cuando tuvieron lugar conjuntamente, se asociaron con disminución del número de células NK y linfocitos CD8+ en hombres infectados con HIV. Este estudio sugiere que el estrés y los síntomas depresivos pueden tener implicaciones clínicas en el curso de esta enfermedad, si tenemos en cuenta que las células inmunes consideradas pueden jugar un papel protector en la progresión de la infección por HIV.

Otro estudio con 82 varones gay VIH positivos, asintomáticos, controlados durante cinco años y medio, con análisis del recuento de linfocitos CD4+ y valoración de sucesos estresantes y del apoyo social recibido cada seis meses, ha puesto de manifiesto que la probabilidad de progresión a SIDA es de 2 a 3 veces superior en los sujetos con más estrés y menos apoyo social; es decir, ambas variables pueden acelerar el curso de la infección HIV (Leserman J et al., 1999).

La edad de los pacientes con infección HIV parece ser un factor que implica mayor probabilidad de padecer depresión y estrés psicológico. En un estudio con 56 pacientes HIV positivos se puso de manifiesto que los pacientes mayores de 35 años mostraban significativamente mayor depresión, tensión alta y ansiedad, mayor enojo y hostilidad, confusión y desconcierto y más fatiga que los pacientes más jóvenes (Singh, N et al., 1997). Según estos datos, los pacientes de mayor edad serían más vulnerables al estrés que los pacientes más jóvenes.

Factores implicados en la relación estrés/infección VIH

Uno de los factores implicados en la relación estrés-infección VIH es el cortisol resultante de la activación del eje HPA inducido por estrés que puede, a su vez, impactar negativamente en la respuesta inmune, si bien esta relación sigue estando sometida a debate. Un estudio experimental con cultivos de linfocitos humanos y virus de la inmunodeficiencia ha mostrado que, cuando se añaden corticosteroides, aumenta la capacidad vírica para infectar las células inmunes. Si tenemos en cuenta que la carga viral puede estar relacionada con la eficacia de los linfocitos o con la capacidad citotóxica de las células NK, que pueden verse comprometidas por la secreción de glucocorticoides, podemos fácilmente entender un posible mecanismo por el que el estrés puede aumentar la susceptibilidad al virus VIH. Los GC también pueden estimular la replicación del

virus VIH, modificar la apoptosis y alterar el patrón de secreción de citocinas (de Th1 a Th2), cambios que han sido asociados con la progresión de la enfermedad VIH.

Por otra parte, los monocitos/macrófagos juegan un papel central en la rama aferente y eferente del sistema inmune. Los macrófagos, como sabemos, llevan a cabo diversas funciones inmunológicas, *in vivo* e *in vitro*, que incluyen la presentación del antígeno, la fagocitosis, la destrucción de bacterias y virus y la muerte de células tumorales. También sabemos que expresan en su superficie receptores para diversas moléculas segregadas en el SNC como neuropéptidos y neurohormonas, los cuales pueden jugar un papel central en pacientes HIV infectados con estrés en que, por afectación de las funciones de monocitos/macrófagos, pueden activar la deficiencia inmunológica y la progresión de la enfermedad. El estrés, pues, a través de la liberación de neurohormonas y/o neuropéptidos que afectan a la función de los macrófagos, podría favorecer la progresión de la enfermedad relacionada con el HIV.

Se ha sugerido que la activación inmunológica por herpes virus (virus de Epstein-Barr, VHS-1, VHS-2, CMV, virus del herpes tipo 6) y otros virus (virus de la hepatitis B y C o el HTLV-1) pueden ser cofactores de progresión de la infección por VIH. A su vez, la reactivación de los virus del herpes, con elevación del título de anticuerpos, secundarios al estrés, podría constituir un indicador importante de la relación estrés/progresión de la enfermedad por VIH. En un estudio con homosexuales seropositivos, los títulos de anticuerpos al antígeno del VEB eran más altos que los que tenían los seronegativos. Intervenciones de reducción de estrés mostraron una significativa disminución de los mismos en comparación con los controles.

Sin embargo, un factor que puede dificultar el estudio de la posible relación entre estrés e infección por VIH es que el intervalo entre la infección por HIV y el desarrollo del SIDA es largo y muy inconstante.

En un estudio llevado a cabo por el Centro para la Investigación de la Salud Mental en el SIDA de los EE.UU., con la participación de un grupo de especialistas de diversas áreas de la Medicina, en el que fue evaluado si la activación del sistema neuroendocrino inducido por estrés puede influir negativamente, a través de sus efectos sobre el sistema inmune, en la progresión de la enfermedad VIH y si la infección por VIH influye en el sistema nervioso central y en la conducta, una de las conclusiones a que llegó es que los mediadores biológicos del estado psicológico pueden jugar un importante papel mediando en la progresión de la enfermedad por VIH, en particular en un subgrupo de pacientes vulnerables (Kopniski, KL et al., 2004).

Sustancia P (SP) y VIH

La sustancia P ha sido relacionada con el VIH por su implicación en diversos aspectos de la infección por VIH.

La SP es un importante neuropéptido que modula las interacciones entre el sistema nervioso y el sistema inmune. Actúa como un neurorregulador en la transmisión de estímulos nociceptivos y constituye un factor modulador de neuroinmunorregulación. Es un neuropéptido presente dentro de los nervios del sistema nervioso autónomo y en el sistema inmune.

La SP ha sido implicada en la fisiopatología de diversos trastornos neuropsiquiátricos. Estudios de mapeo indican que el receptor de la SP (NK-1R) se encuentra altamente expresado en regiones cerebrales que son críticas para la regulación de la conducta afectiva y para la respuesta neuroquímica al estrés. La respuesta de estrés conduce a una alteración de la liberación de neuropéptidos como la SP que puede afectar a la función de las células del sistema inmune. A su vez, puede contribuir a la progresión de enfermedades inmunomediadas, como la VIH (Figura 23.1).

Diversos estudios sugieren una relación entre estrés y/o depresión, función de las células inmunes y VIH (Figura 23.1). La ansiedad y la depresión son altamente prevalentes en los pacientes VIH y con SIDA y los síntomas psicológicos y psiquiátricos que pueden tener lugar en los enfermos con VIH y con SIDA pueden ser relacionados con la progresión de la enfermedad.

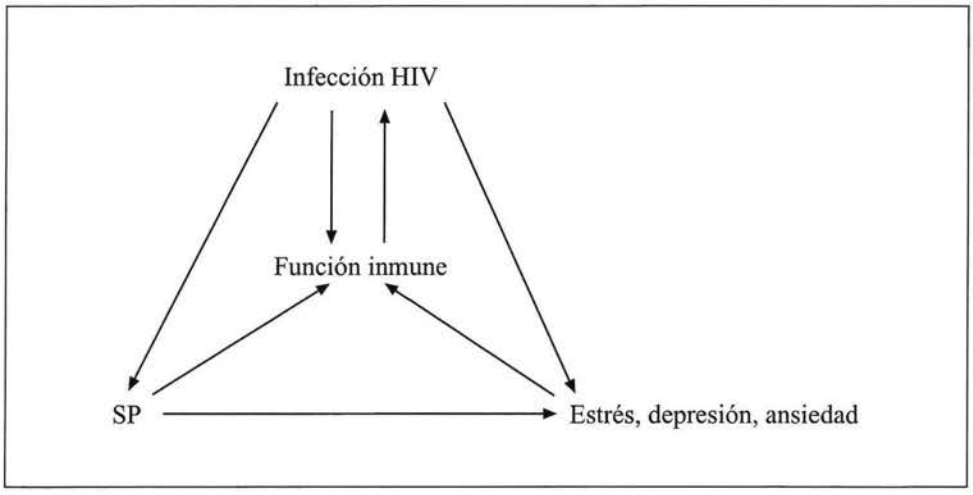


FIGURA 23.1.

El estrés y la depresión se pueden asociar a niveles sanguíneos alterados de neuropéptidos liberados por el SNC, incluyendo la SP. La regulación al alza de la SP puede ejercer múltiples efectos sobre la función inmune que puede traducirse por un aumento de la susceptibilidad de las células inmunes a la infección viral y aumentar la replicación viral y la liberación de virus latente en las células inmunes infectadas.

TABLA 23.I
EFECTOS DE LA SP EN LA FUNCIÓN INMUNE CELULAR (Ho, WZ et al., 2002)

TIPO DE CÉLULA	**EFECTOS DE LA SP**
Células madre	Incremento de la tasa de hematopoyesis
Linfocitos T	Proliferación Incremento de la circulación
Linfocitos B	Producción aumentada de IgA y de IgM Diferenciación de las células B
Monocitos/macrófagos	Quimiotaxis Aumento de producción de superóxido Incremento de la fagocitosis Producción de citocinas
Polimorfonucleares	Quimiotaxis Aumento de producción de superóxido Fagocitosis incrementada
Neutrófilos	Quimiotaxis Aumento de producción de superóxido Fagocitosis incrementada
Células cebadas	Degranulación y liberación de histamina

Aunque la SP es producida principalmente en las neuronas sensoriales primarias y en las neuronas del sistema entérico intrínseco se ha demostrado que las células inmunes, incluyendo las células dendríticas humanas y de múridos, la microglia del cerebro fetal humano, los fagocitos mononucleares aislados de sangre periférica y los linfocitos expresan mRNA-SP. También expresan receptores funcionales de SP las células inmunes. Datos experimentales sugieren que el receptor de la SP encontrado en muchas células inmunes es similar o idéntico al receptor NK-1R encontrado en las neuronas. Linfocitos T (CD4+ y CD8+), linfocitos B, monocitos/macrófagos, neutrófilos y células cebadas expresan receptores SP.

Recientemente se ha demostrado la existencia de receptores de SP en microglia, así como en las células madre y en las células dendríticas.

Los hallazgos de que la SP es secretada por células inmunes humanas y su participación en la inmunorregulación de dichas células inmunes puede resultar de importancia en la patogénesis de enfermedades inmunomediadas, incluyendo enfermedades neuroinmunológicas y el SIDA. En humanos la SP estimula los monocitos de sangre periférica para producir citocinas inflamatorias como la IL-1, IL-6 y TNF-α que son importantes constituyentes de la activación de células inmunes que actúan como señales inductivas fisiológicas en la regulación de las respuestas inmunes.

TABLA 23.II
EFECTOS DE LA SP EN LA PRODUCCIÓN DE CITOCINAS POR LAS CÉLULAS INMUNES (Ho WZ et al., 2002)

CITOCINA	FUNCIÓN PRINCIPAL	CÉLULA DIANA	EFECTO
IL-1	Mediador inflamatorio	macrófagos	⇧
IL-2	Proliferación células T	linfocitos	⇧
IL-3	Proliferación de linfocitos	médula ósea	⇧
IL-6	Diferenciación células B	macrófagos	⇧
IL-7	Diferenciación de células madre a linfocitos	estroma de médula ósea	⇧
IL-8	Quimiotaxis	macrófagos, linfocitos	⇧
IL-10	Inhibición síntesis citocinas	macrófagos	⇧
IL-12	Factor de crecimiento para células T y NK	macrófagos	⇧
IFN-γ	Antiproliferativo y antiviral	PBMCs	⇧
TNF-α	Inflamación y cicatrización	macrófagos	⇧
TGF-1β	Inmunosupresor e inflamación	macrófagos	⇩
GM-CSF	Factor de crecimiento para células hematopoyéticas	médula ósea	⇧

⇧ = incremento ⇩ = disminución

SP e infección HIV

Neuropéptidos como la SP pueden jugar un papel central en pacientes infectados por el VIH estresados a través de sus efectos sobre la función de las células

inmunes, que puede conducir a la progresión de la enfermedad VIH y la deficiencia inmune. En los pacientes con SIDA, niveles anormales de neuropéptidos pueden estar relacionados con trastornos psicológicos severos. Puesto que la SP realza la producción de citocinas inflamatorias por células inmunes, como los macrófagos, y estas citocinas modulan la infección VIH de las células inmunes humanas que, a su vez constituyen el blanco para la infección VIH, se ha postulado que la SP promueve la infección de estas células inmunes. Así, se ha demostrado que la SP realza la expresión de VIH en los macrófagos aislados de individuos sanos y también activa la replicación VIH en células inmunes con infección latente. Antagonistas de la SP inhiben la replicación en fagocitos mononucleares humanos, en parte a través de la regulación a la baja de CCR5, principal correceptor para la entrada del VIH dentro del macrófago, y a través de la inhibición de la producción endógena de la SP.

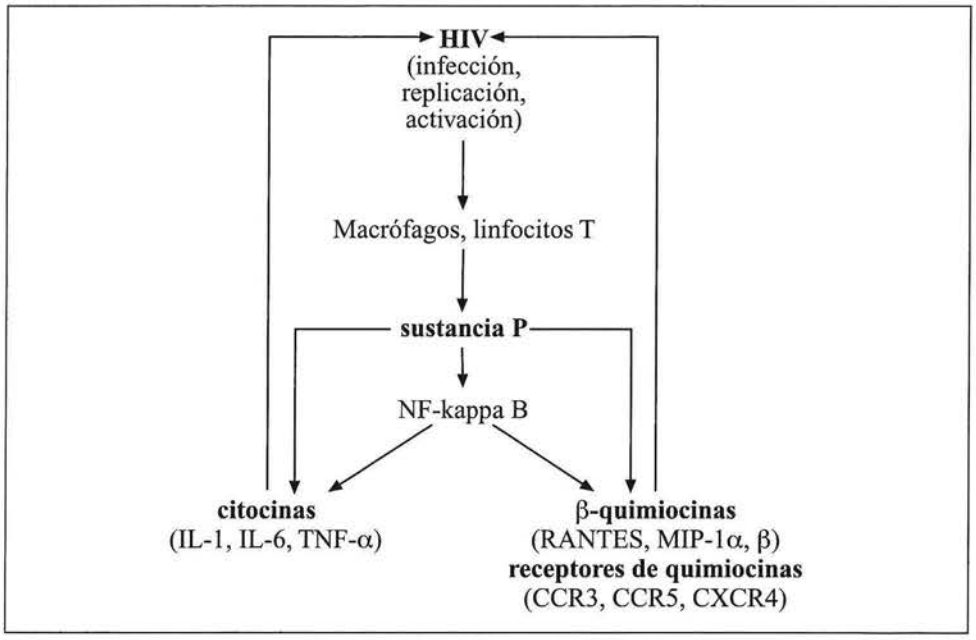


FIGURA 23.2. Diagrama esquemático de la supuesta interacción entre el VIH y SP en las células inmunes humanas.

La liberación de SP de las células inmunes infectadas con el VIH puede contribuir a comprometer la función inmune observada en estos pacientes, ya que la SP tiene la capacidad de realzar la infección VIH facilitando directamente la replicación dentro de los macrófagos y de las células T CD4+ y/o indirectamente afectando la replicación a través de la inducción de citocinas inflamatorias. Estas

citocinas son factores que realzan el VIH, promoviendo condiciones para la replicación del VIH. Además, la SP puede modular la expresión de estas citocinas a través de la activación del factor NF-kappa B (Figura 23.2). Estos hallazgos *in vitro* se han visto apoyados por hallazgos *ex vivo* e *in vivo* que demuestran la participación de la SP en la inmunopatogénesis de la enfermedad VIH.

Estudios de Douglas, SD et al. (2001) han demostrado niveles plasmáticos incrementados de SP en hombres infectados con el VIH en comparación con sujetos de control no infectados que fueron asociados a la disminución de células NK CD16 y CD56. Asimismo se ha comprobado que los niveles plasmáticos de SP siguen un patrón similar al de las hormonas del eje HPA. Por otra parte, se ha demostrado que la infección VIH induce la expresión de SP en fagocitos mononucleares aislados de la sangre humana y en los linfocitos (Ho, WZ et al., 2002).

El estrés de la vida y/o la depresión están emergiendo como cofactores significativos que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad en diversas etapas de la infección del VIH y/o en su progresión a SIDA. La asociación entre depresión, ansiedad y el estrés en la progresión de la enfermedad VIH sugiere que factores neurobiológicos y neuropsicológicos desempeñen un papel en la modulación de la infección del VIH y puedan afectar respuestas a la terapia con antirretrovirales (Cole, SW et al., 1997; 2001). El estrés de la vida y la depresión pueden ser asociados con niveles sanguíneos alterados de neuropéptidos liberados por el SNC, incluyendo la SP. Sin embargo, son precisos estudios para confirmar *in vivo* la interacción entre SP, depresión e VIH.

Depresión y VIH

Diversos estudios epidemiológicos sugieren que muchos sujetos VIH positivo pueden tener también trastornos psiquiátricos, como la depresión que puede contribuir a comprometer la calidad de vida de estos pacientes. En el sexo masculino la prevalencia de la depresión es mayor en los seropositivos a VIH que en sujetos normales pero parece ser similar a la de los pacientes VIH negativo. Sin embargo, en mujeres la prevalencia de depresión es mayor en mujeres VIH positivo que en mujeres VIH negativo.

Entre los afectados con VIH-positivo se ha observado un incremento de trastornos del humor, como depresión mayor y síntomas depresivos, y existen numerosas evidencias de que la depresión puede tener un impacto en la morbididad y mortalidad en los sujetos con enfermedad por VIH, si bien existe cierta controversia a este respecto derivada de estudios que no confirman esta relación. Burack, JH et al. (1993) en un estudio longitudinal de ocho años con homosexuales

del sexo masculino ponen de manifiesto que las puntuaciones en humor depresivo según la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) se asoció con un descenso más rápido del número de linfocitos CD4 pero no con el incremento de la mortalidad. De manera similar, en un estudio de Page-Shafer, K et al. (1996) las puntuaciones en depresión según el CES-D se asociaron con una progresión más rápida a SIDA pero tampoco mostraron una significativa asociación con la mortalidad. Ickovics, JR, et al. (2001) en una investigación con mujeres VIH positivo encuentran que las que presentaban puntuaciones elevadas en depresión, en el 75% o más de sus visitas de control durante el estudio, tenían doble riesgo de mortalidad que las mujeres que no puntuaban en depresión o que mostraban una puntuación limitada. Otro estudio de Evans, DL et al. (2002) con 63 mujeres VIH positivo muestra que la depresión puede alterar la función de las células NK y aumentar los linfocitos CD8 activados y la carga viral. En el estudio de Cook, JA et al. (2004) la muerte por SIDA era más probable entre las mujeres con síntomas depresivos crónicos y la utilización de los servicios de salud mental se asoció con una disminución de la mortalidad.

Aunque los mecanismos fisiológicos específicos implicados en este proceso no han sido debidamente determinados hasta el momento, algunas pruebas sugieren que los linfocitos T CD8+ y las células NK pueden representar senderos clave a través de los cuales la depresión puede afectar a la progresión de la enfermedad por VIH (Cruess, DG et al., 2003).

Sin embargo, Lyketsos, CG et al. (1993), que evaluaron 1.809 homosexuales VIH positivos mediante el CES-D y dio como resultado en un 21,3% de los participantes con depresión, no encontraron diferencias significativas entre los deprimidos y no deprimidos respecto al número de linfocitos CD4 y los síntomas relacionados con el SIDA, concluyendo que los síntomas de depresión no constituyen un factor pronóstico independiente de la infección VIH. Para Kilbourne, AM et al. (2002), en el análisis de una muestra de 881 pacientes VIH positivo la depresión, que estaba presente en el 46% de los casos, tampoco mostró asociación con la severidad o la mortalidad de la enfermedad: los síntomas de la enfermedad se asociaron a la severidad de la enfermedad sin importar la severidad de los síntomas depresivos de los pacientes.

No obstante, tomados en conjunto los estudios que analizan la posible relación entre depresión e infección por VIH, se puede concluir que aunque un aumento de los síntomas depresivos en un momento determinado puede no ser factor de predicción de riesgo de progresión de la enfermedad o de la mortalidad del SIDA, los síntomas depresivos crónicos elevados, por el contrario, plantean un riesgo creciente de progresión y de mortalidad en hombres y mujeres VIH positivo.

Trastornos mentales, sida y estrés

Las personas que padecen trastornos mentales tienen un mayor riesgo para ser infectadas por HIV. Las relaciones existentes entre variables psicológicas e inmunológicas podría explicar, en principio, esta asociación. Pero no se sabe si algún trastorno psiquiátrico, en particular, presenta mayor riesgo para infección por HIV. Hoff, RA et al. (1997) estudiaron si ex-combatientes con síndrome de estrés post-traumático (PTSD) u otros problemas mentales o emocionales tenían mayor riesgo de infección por HIV. Los resultados pusieron de manifiesto que la combinación PTSD y abuso de sustancias incrementaba el riesgo de infección por HIV casi 12 veces, respecto a los que no se encontraban en dicha situación. Estos datos aportan una prueba de la relación entre un trastorno psiquiátrico y el riesgo aumentado para HIV. También pueden sugerir una relación indirecta entre estrés y riesgo de infección por HIV. Sin embargo, este estudio no aclara la cuestión del comienzo del PTSD en relación con la infección HIV.

El SIDA, a su vez, está asociado a una amplia gama de trastornos neuropsicológicos, como son: a) Síndromes orgánicos cerebrales: el delirio, que constituye uno de los síndromes más frecuentes de disfunción cerebral orgánica y en el que el estrés psicológico puede tener un papel facilitador. Otros síndromes orgánicos son la demencia, el síndrome afectivo orgánico y el síndrome cognitivo orgánico. b) Trastornos afectivos, como depresión y distimia. c) Trastornos de adaptación. d) Trastornos de ansiedad y de personalidad. e) Trastornos por abuso de drogas. También se ha señalado que la infección por VIH puede causar un trastorno de estrés postraumático: en un estudio con 61 varones homosexuales/bisexuales HIV positivos (Kelly, B et al., 1998) se encontraron criterios de PTSD en el 30% de los casos; en más de un tercio de los pacientes con PTSD, el trastorno se inició pasados seis meses del diagnóstico inicial de infección HIV.

En algunos casos el trastorno psicológico ha tenido un protagonismo esencial en el desarrollo de la drogadicción y el SIDA, como ocurre en la depresión o la distimia o en determinados trastornos de la personalidad. En otros casos, el trastorno psicológico está directamente asociado con el consumo de drogas, las cuales pueden originar cuadros de delirio y demencia. La disfunción cognitiva propia de este cuadro hace a los pacientes más vulnerables a situaciones estresantes puesto que tienen comprometida la capacidad de afrontamiento y adaptación ante diversas situaciones, entre ellas la propia enfermedad.

Un estudio de Pukay-Martin, ND et al. (2003) con 251 personas HIV positivo y 82 HIV negativo, diseñado para determinar las relaciones entre eventos estresantes y función cognitiva en hombres infectados por HIV muestra efectos adversos del

estrés sobre la función ejecutiva, la atención y la velocidad de procesamiento de la información únicamente en los HIV positivos. Similares resultados fueron obtenidos por Green, JE et al. (2003) que muestran que el alcohol y la ansiedad impactan negativamente en la función cognitiva de los sujetos infectados por HIV. Estos datos sugieren que el estrés tiene potenciales efectos adversos sobre el cerebro en el contexto de un sistema inmune comprometido.

Afecto positivo y VIH

De la misma manera que la depresión supone un factor de riesgo de progresión de la infección por VIH, datos de un estudio con 407 pacientes varones VIH positivo pone de manifiesto que el afecto positivo se asocia con un menor riesgo de mortalidad (Moskowitz, JT., 2003). Este investigador determinó el afecto positivo de los pacientes mediante la correspondiente subescala del CES-D con determinación de parámetros de laboratorio de progresión de la enfermedad. Las estimaciones de riesgo mostraron una significativa asociación entre afecto positivo y menor riesgo de mortalidad por la enfermedad incluso después de los correspondientes ajustes para las covariables CD4, la β_2-microglobulina sérica, el antígeno P24 y el uso de antirretrovirales. (Diversos marcadores serológicos, como disminución de niveles de anticuerpos contra la proteína 24 - Acp24 -, el aumento en la detección del antígeno p24 - Agp24 -, los niveles de Neopterina y de β_2-microglobulina en el suero, la disminución del número de células T CD4+, el desplazamiento del perfil de citocinas de Th1 a Th2 y las características biológicas de las cepas, permiten predecir la evolución clínica de un seropositivo al VIH. La molécula CD4 es un receptor existente en la membrana celular que se encuentra en gran cantidad en los linfocitos T CD4 y en menor cantidad en los monocitos/macrófagos que fija la proteína gp120 de la envoltura del VIH). Entre los mecanismos implicados en la relación entre afecto positivo y mejor pronóstico de la enfermedad figuran un refuerzo del sistema inmune y unos comportamientos de salud más adecuados sin excluir los efectos adaptativos del afecto positivo que incluyen la facilitación del soporte social y el refuerzo de otros recursos de *coping*. (*Como "afecto positivo" entendemos un estado afectivo que se caracteriza por sensaciones de entusiasmo y de estar activo/a y alerta. Cuando predominan un estado de elevada energía, buena concentración y participación placentera, hablamos de "alto afecto positivo"; cuando predominan la tristeza y el letargo hablamos de "bajo afecto positivo". El estado afectivo caracterizado por sensaciones de estados emocionales aversivos como miedo, nerviosismo, disgusto, culpa e ira se define como "afecto negativo". Se trata de una dimensión general de distrés (malestar emocional) y participación no placentera. Un estado de calma y serenidad se considera como de "bajo afecto negativo").*

Distrés emocional e infección VIH

En un estudio con 1.231 pacientes VIH positivo en el que se evaluó la influencia en la evolución de la enfermedad de tres factores como la edad, el funcionamiento intelectual general (determinado mediante el índice de inteligencia) y el distrés emocional, Farinpour, R et al. (2003) encuentran una significativa relación positiva entre dichos factores psicosociales y una progresión más rápida de la enfermedad así como una menor supervivencia.

Golub, ET et al. (2003), utilizando una muestra de 451 participantes, de los que el 76,3 % eran del sexo masculino y el 95,8 % afroamericanos, con una edad media de 34 años, evaluaron si el distrés psicológico estaba asociado de manera independiente con una progresión más rápida de la enfermedad entre drogodependientes por vía parenteral VIH positivo. En el análisis de regresión múltiple, el distrés psicológico fue independientemente asociado con una progresión más rápida a SIDA, siendo la asociación más fuerte para aquellos con menor número de células CD4 (< 200). Sin embargo, en este estudio el distrés psicológico no fue predictivo de mortalidad.

Efectos de los factores psicosociales en la adhesión al tratamiento

La adhesión terapéutica constituye una cuestión prioritaria en la investigación actual sobre la infección por VIH. Las nuevas terapias antirretrovirales han reducido de manera importante la morbimortalidad relacionada con esta infección, pero la toma inadecuada del tratamiento antirretroviral puede llevar asociada la aparición de cepas víricas resistentes al tratamiento, lo que constituye un factor de riesgo para la progresión de la infección.

Entre las variables que parecen asociarse con el grado de adhesión de los pacientes al tratamiento hay que considerar los factores asociados con el propio tratamiento como, por ejemplo, la frecuencia de las dosis o los efectos secundarios y, especialmente, los factores de índole psicosocial, como son el grado de apoyo social, el nivel de información relativo al tratamiento, la calidad de la relación con los profesionales sanitarios, las percepciones de los pacientes con respecto al tratamiento o a sus propias habilidades para seguirlo (autoeficacia) y la presencia de trastornos emocionales como la depresión y la ansiedad (Remor, E, 2002).

Se ha informado de que los desórdenes afectivos constituyen el problema de salud mental más común entre las personas con infección por el VIH. La depresión tiene un impacto significativo en la calidad de la vida de las personas que viven con el VIH y el SIDA y se asocia a la progresión y a la mortalidad de la

enfermedad del VIH, incluso después del control de otros factores como las características demográficas y clínicas y el abuso de sustancias. También se ha informado de que la depresión constituye una de las causas principales de pobre adhesión a los tratamientos antirretrovirales. Sin embargo, poca investigación publicada se ha centrado específicamente en la relación entre la depresión y la adhesión a la terapia antirretroviral. No obstante, la información sobre la asociación entre los síntomas depresivos y la adhesión se puede recopilar de las investigaciones realizadas para explorar los factores determinantes de la adhesión a la terapia antirretroviral. Los resultados de estudios disponibles demuestran una relación sustancial y constante entre la adherencia a los regímenes antirretroviral y la depresión. El reconocimiento temprano y la adecuada gestión de la comorbididad depresiva podría constituir una estrategia eficaz en la intervención para mejorar la adhesión, la calidad de vida, el funcionamiento social y del curso de la enfermedad de los afectados con el VIH.

Entre los diversos factores que se han relacionado con la adhesión al tratamiento retroviral de los enfermos de SIDA, el estrés y la depresión se han mostrado como indicadores de una adhesión disminuida. En los enfermos con SIDA, el estrés y la depresión pueden influir disminuyendo la certeza de los pacientes en relación con la potencial eficacia de la terapia retroviral y afectar a la capacidad de adhesión al tratamiento (Murphy, DA et al., 2002; Reynolds, NR et al., 2004). En un estudio de Waldrop-Valverde, D & Valverde, E (2005) con un grupo de drogadictos indigentes HIV positivos, la depresión fue un indicador más importante de falta de adhesión al tratamiento que la propia situación de indigencia y de ser un integrante de los denominados "sin techo". Para French, T et al. (2005), que aplicaron una Escala de Estrés Percibida, la no adhesión al tratamiento se mostró claramente relacionada con la puntuación correspondiente al cuartil superior.

Un estudio de Remor, E (2002) con un total de 92 sujetos VIH+ (53 varones y 39 mujeres), con edades comprendidas entre los veinticuatro y los 69 años muestra que a mayores niveles de ansiedad, depresión y estrés existían menores niveles de adhesión, y que a mayor nivel de apoyo social tenía lugar un mayor grado de adhesión. Similares resultados fueron obtenidos por Gordillo, V et al. (1999) con un total de 366 pacientes VIH positivo y por Holzemer, WL (1999) con 420 pacientes.

Sida y control de estrés

Si la relación estrés-infección VIH/SIDA puede ser todavía objeto de controversia, lo que sí parece estar admitido por todos es que la ausencia de apoyo social y de un programa de ajuste psicológico pueden ser factores de mal

pronóstico para la evolución de la enfermedad (como supone, por ejemplo, la presentación de infecciones oportunistas a las que son tan propensos los pacientes de SIDA como consecuencia de la inmunodeficiencia) o cuando menos ser elementos que contribuyan a una mala calidad de vida de los pacientes. Programas de entrenamiento en el manejo del estrés, de seis semanas de duración, han mostrado su asociación con el incremento del bienestar emocional y una disminución de pensamientos intrusivos, relacionados con la enfermedad, después de seis meses de la aplicación de dichas técnicas, lo que indica que estos programas tienen un efecto amortiguador, en el tiempo, de la tensión psicológica relacionada con la enfermedad.

Estudios inmunológicos efectuados en pacientes de SIDA sometidos a tratamiento de gestión del estrés y ejercicio físico han mostrado una evidente mejoría en la relación T CD4/T CD8, en el recuento de células T CD4, en los valores del subconjunto CD45Ra+CD4+, en la citotoxicidad de las células NK, etc.

Situaciones de estrés en los pacientes infectados con VIH

Respecto a las situaciones de estrés en este tipo de pacientes pueden plantearse dos situaciones:

- En unos casos el estrés está en relación con situaciones de la vida corriente, comunes a todas las personas, posiblemente incrementado por la frecuencia con que estas personas están integradas en grupos marginales, con desarraigo familiar y social.

- En otros casos, el estrés es generado por el diagnóstico en sí, que afectaría tanto a las personas que tras la positividad de los primeros análisis son informados de la situación como a aquellas que ya están diagnosticadas desde hace tiempo. En estos casos, el estrés también estaría relacionado con el estadio de la enfermedad: el estrés experimentado no es el mismo cuando el paciente está asintomático que cuando se presentan infecciones oportunistas o se encuentra en fase terminal.

Las personas infectadas con VIH están sometidas a muchos estresores derivados de la propia enfermedad. Una situación previa viene marcada por la circunstancia de tener que decidir si hacerse la prueba de infección VIH, lo que de por sí supone un estrés importante, como se pone de manifiesto por los síntomas de ansiedad que genera y las respuestas neuroendocrina de estrés (aumento de cortisol: se ha informado de que las personas VIH positivas tienen niveles basales de cortisol más altos que controles sanos,) e inmune (disminución de la inmunidad celular).

Recibir la notificación de seropositividad va asociada, independientemente de la alteración biológica, a un importante aumento en la incidencia de trastornos de tipo afectivo, de angustia y de ajuste. Posteriormente, las personas infectadas por VIH pueden estar sometidas a diversos estresores:

- Una vez realizado el diagnóstico de positividad al VIH, la fase asintomática de la infección está marcada por la inminencia de la enfermedad y la posibilidad de muerte en un plazo más o menos lejano.

- Todos los pacientes infectados, ya sean homo- o heterosexuales, tienen que afrontar comportamientos esquivos y el posible recelo y alejamiento tanto familiar como de amigos.

- El paciente puede haber tenido amigos o incluso la propia pareja, sobre todo si se trata de homosexuales, fallecidos por SIDA. En estas circunstancias, se ha observado una disminución de la citotoxicidad de las células NK.

- El progreso de la infección VIH puede generar el temor de la pérdida de empleo.

- Una mujer seropositiva a VIH puede experimentar el temor de que un hijo nazca con el virus e incluso de que pueda morir por la enfermedad.

4. Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme es una infección producida por espiroquetas de la familia de las Borrelias que se transmite al hombre por la picadura de la garrapata del género *Ixodes*. La enfermedad afecta a diversos órganos con un cuadro clínico muy variable. El agente responsable es la Borrelia burgdoferi. Las manifestaciones clínicas que caracterizan a esta enfermedad se suceden por etapas: en una primera etapa aparecen lesiones cutáneas, destacando el denominado *eritema migrans* más frecuentemente localizado en las axilas, los muslos y las piernas Posteriormente, los microorganismos se diseminan al resto del organismo ocasionando manifestaciones en piel, sistema nervioso central, corazón, músculos y huesos. El compromiso de las articulaciones es muy común, caracterizándose por una artritis dolorosa. En orden de frecuencia las articulaciones afectadas son: rodilla, hombro, codo, tobillo, cadera y muñeca. En una última etapa, el compromiso articular se vuelve crónico persistiendo por un año o más. Solomon, SP et al. (1998) estudiaron 57 pacientes con enfermedad de Lyme con objeto de determinar la influencia de los factores psicológicos en la cronicidad de los síntomas. Los resultados mostraron que las experiencias traumáticas psicológicas que preceden el inicio de síntomas de la

enfermedad de Lyme pueden jugar un papel etiológico importante en la cronicidad de los síntomas. Gylfe, A et al. (2002) informan del caso de una mujer de 26 años con una borreliosis latente de Lyme que fue activada concurrentemente con una infección por herpes virus simple tipo 1. Los autores sugieren que la supresión inmune por estrés pudo haber causado la activación de ambas infecciones.

Estrés y respuesta inmune a vacunas antivíricas y antibacterianas

Pocos estudios encontramos en la bibliografía que analicen la posible influencia del estrés sobre la eficacia de la respuesta a la inmunización, en general, y a las vacunas antivíricas, en particular, en especial de la antigripal y de la hepatitis B, tan ampliamente utilizadas en determinados colectivos.

Diversas evidencias apoyan una relación entre estrés psicológico y supresión de la respuesta inmune humoral a la inmunización. Esta asociación es más convincente en el caso de la respuesta inmune secundaria que en el caso de la respuesta inmune primaria. (Recordemos que la respuesta primaria es la que desarrolla el sistema inmune cuando el organismo se enfrenta por primera vez a un antígeno).

¿Cómo puede influir el estrés en la producción de anticuerpos?

El estrés psicológico puede alterar la producción de anticuerpos a través de vías conductuales o neurobiológicas. Así, el estrés puede alterar la producción de anticuerpos en efecto mediado por conductas de enfermedad que pueden modular la inmunidad, como son la ingesta de alcohol, el fumar, una dieta inadecuada y los trastornos del sueño.

El estrés también influye en la concentración plasmática y tisular de hormonas que se unen a receptores específicos de la membrana o el citoplasma de células del sistema inmune, incluyendo células que participan en la producción de anticuerpos. Es probable que los glucocorticoides y catecolaminas sean las hormonas del estrés que principalmente alteren la capacidad de alterar la producción de anticuerpos. Cada uno de los tipos de células involucradas en la respuesta primaria y secundaria tiene receptores para dichas hormonas por lo que la unión de las mismas a estos receptores puede alterar la función inmune.

Un estudio llevado a cabo por Snyden, BK et al. (1990) con un grupo de mujeres jóvenes, diseñado para investigar los efectos del estrés en la respuesta de anticuerpos a un antígeno nuevo (hemocianina de lapa) puso de manifiesto que las que informaron de sucesos estresantes recientes, de cualquier tipo, tendían a

presentar niveles de IgG significativamente más altos tres semanas después de la inmunización; sin embargo, las que informaron de sucesos de carácter positivo tendieron, por el contrario, a presentar superiores niveles de IgG a las ocho semanas de haber efectuado la inmunización. Infecciones recientes o una reacción local a la inmunización fueron factores que influyeron incrementado más la respuesta de IgG. Los autores de este estudio apoyan el argumento de que los efectos acumulativos del estrés y el estado psicológico pueden influir en la respuesta del sistema inmune a la inmunización.

En cualquier caso, a partir de los datos disponibles, existen pruebas de que el estrés crónico altera la respuesta inmune a la vacuna del virus de la influenza en adultos mayores. También hay estudios que muestran que la respuesta a la vacuna contra la hepatitis B, la rubéola y el neumococo puede resultar alterada por estrés.

A) Estrés y vacunación contra el virus de la influenza

Varios estudios han analizado la posible influencia del estrés crónico y severo en los resultados de la vacunación contra la influenza. En un estudio practicado con personas que padecían estrés de las características señaladas como estrés crónico (como es el que presentan las personas ocupadas en el cuidado del cónyuge afectado de una demencia progresiva) se investigó si existía una respuesta alterada a la vacunación contra el virus de la influenza. La evaluación de la respuesta de anticuerpos, evaluada por dos métodos independientes (ELISA e inhibición de la hemaglutinación), puso de manifiesto una reducida respuesta de los anticuerpos en comparación con los controles. Otras alteraciones detectadas fueron niveles menores *in vitro* de IL-2 específica, inducida por el virus, y de IL-1β, si bien la IL-6 no mostró variación en ambos grupos. Estos datos demuestran que en personas mayores sometidas a estrés crónico existe una respuesta inmune disminuida cuando son vacunadas contra el virus de la gripe, lo que podría tener implicaciones para la vulnerabilidad a la infección de los adultos mayores (Kiecolt-Glaser, JK et al., 1996). Otro estudio de similares características con un grupo de personas al cuidado de enfermos de Alzheimer (Glaser, R et al., 1998) puso en evidencia una respuesta más pobre de anticuerpos y de células T específicas del virus en los mismos respecto de un grupo de control post-vacunación. Vedhara, K et al. (1999) investigaron en personas dedicadas al cuidado de su cónyuge con demencia: 1) la respuesta de anticuerpos a la vacunación de la influenza y 2) la relación entre la respuesta de anticuerpos y el eje HPA. Estos datos muestran que los cuidadores de personas demenciadas presentan un aumento de la activación del eje HPA y una menor respuesta a la vacuna de la influenza; extrapolando los datos se puede decir que las personas sometidas a una situación estresante, como la señalada, pueden ser más vulnerables a la enfermedad infecciosa que las personas de edades similares no

sometidas a esa situación de carácter estresante. Globalmente, los resultados de estos estudios sugieren que las personas mayores que sobrellevan un estrés severo y duradero y son inmunizados contra la influenza desarrollan menos anticuerpos y en una proporción más lenta que los controles sanos no estresados.

Burns, VE et al. (2003), que estudiaron en adultos jóvenes los efectos del estrés en el nivel de anticuerpos tras la vacuna antigripal, ponen de manifiesto que a los cinco meses de la vacunación los que se consideraron no protegidos por carecer del adecuado nivel de anticuerpos no sólo informaron de un número significativamente mayor de eventos estresantes, sino, también, de mayor estrés percibido que los que se consideraron protegidos. Los autores concluyen que el estrés psicológico sufrido por adultos jóvenes resulta perjudicial para el mantenimiento a largo plazo de los niveles de anticuerpos tras la vacunación antigripal, remedando los resultados obtenidos con ancianos.

En un estudio reciente con una cohorte de 83 adultos jóvenes sanos, Miller, GE et al. (2004) analizan los efectos de un estrés de intensidad moderada en la respuesta de anticuerpos a la vacunación antiinfluenza. Durante 13 días fueron informando cuatro veces al día hasta qué punto se sentían estresados y agobiados obteniéndose una muestra de saliva para medir el cortisol. Asimismo, se evaluó a diario el consumo de tabaco, la ingesta de alcohol, la actividad física y el sueño. En los que informaron de mayor estrés durante el período monitorizado mostraron menor título de anticuerpos a la vacuna que los que informaron de menor estrés. Respecto a las vías potencialmente responsables de este efecto los análisis prestaron poco apoyo en favor de la intervención de la secreción de cortisol, del consumo de alcohol y tabaco y de la actividad física sugiriendo, por el contrario, un modelo según el cual la sensación de estrés y la pérdida de sueño llegarían a integrarse en un circuito de anteroalimentación (*feed-forward*) que finalmente disminuiría la respuesta inmune humoral.

Wu, H et al. (1999), partiendo del hecho de que la hormona de crecimiento (GH) se sintetiza y secreta por células mononucleares periféricas y de que el sistema inmune humano expresa mRNA de GH, llevaron a cabo un estudio de determinación cuantitativa del mRNA de GH en células B y T de mujeres al cuidado de pacientes con Alzheimer. Los resultados pusieron en evidencia que en la población estudiada la expresión de mRNA de HG en el total de células mononucleares en sangre periférica y en las células B fue un 50% y un 60% menor, respectivamente, que los valores encontrados en el grupo de control. Estos datos sugieren que la expresión disminuida de mRNA de GH en las células B que, como sabemos, son las productoras de anticuerpos, puede contribuir a la pobre respuesta inmune a la vacunación antiinfluenza que presentan los cuidadores de enfermos de Alzheimer, como se ha señalado anteriormente.

B) Estrés y vacunación anti-hepatitis B

Pocos son los estudios que analizan la asociación entre estrés auto-informado y respuesta primaria al antígeno de la hepatitis B (Glaser, R et al., 1992; Petrie, KJ et al., 1995) y en ninguno de ellos muestra evidencia suficiente de que los niveles de estrés en el momento de la inmunización ejerza alguna influencia en la respuesta primaria de anticuerpos al antígeno de superficie B, si bien sugieren que el estrés que tiene lugar semanas después de la inmunización puede jugar algún papel.

Por el contrario, la asociación entre estrés y respuesta secundaria ha sido objeto de estudio por diversos investigadores (Glaser, Marsland, Petry, Jabaaij, Petrie y Burns) con resultados discordantes. Petra, LJ et al. (1991), que sometieron a 81 estudiantes de Medicina a un programa de vacunación de hepatitis B con vacuna recombinante, ponen de manifiesto que una puntuación alta en diversos índices de estrés como altos niveles de estrés percibido negativamente, la irascibilidad, la ansiedad y la depresión coincidentes con el día de la tercera inoculación estaba asociada con una mayor tasa de anticuerpos en una evaluación practicada tres meses después. Glaser, R et al. (1992) no encuentran relación entre estrés y respuesta secundaria. Jabaaij, L et al. (1993) informan de una menor producción de anticuerpos un mes después de la 3ª inoculación en relación con el afecto negativo y las molestias diarias. En un estudio prospectivo posterior, los mismos autores no encuentran asociación alguna entre el estrés derivado de las molestias diarias y estados afectivos negativos y el nivel de anticuerpos un mes después de la 2ª y 3ª inmunización (Jabaaij, L et al., 1996). El análisis efectuado por Petri, KJ et al. (1995) en 40 estudiantes de Medicina seleccionados al azar a los que se les asignó la tarea de escribir sobre un suceso personal muy traumático o sobre un tema trivial antes de la primera inmunización da cuenta de un mayor incremento de anticuerpos tres meses y dos meses después de la 2ª y 3ª inmunización, respectivamente, en el grupo que escribió sobre un evento traumático; es decir, este estudio apoya el argumento de que el estrés influye en la respuesta secundaria. Marsland, AL et al. (2001) en su evaluación de la respuesta al estrés de los anticuerpos tres meses después de la 2ª inmunización ponen de manifiesto que el neuroticismo relacionó con niveles inferiores de anticuerpos. Sin embargo, la evaluación paralela de los eventos estresantes y del estrés percibido no mostró relación con la respuesta de anticuerpos. Por otra parte, las personas que respondieron a un estresor de laboratorio con mayor supresión de la respuesta inmune celular (proliferación linfocitaria estimulada por fitohemaglutinina - PHA) tenían menores niveles de anticuerpos que los que respondieron con menor supresión de la respuesta a la PHA. En resumen: los resultados de estos estudios de correlación entre respuesta secundaria a la vacunación anti-hepatitis B y estrés son inconstantes y no conclusivos.

Burns, VE et al. (2002) analizaron el posible mecanismo neuroendocrino implicado en la asociación entre estrés y respuesta inmune de anticuerpos a la vacunación de la hepatitis B. Para ello sometieron a 30 estudiantes vacunados a una tarea aritmética y analizaron el cortisol salival y la actividad cardiovascular en condiciones basales, durante el estrés mental y en la fase de recuperación. Los resultados preliminares mostraron que el nivel más bajo de anticuerpos parecía ser una característica de aquellos individuos en los que la respuesta del cortisol y la reacción simpática inotrópica eran más pronunciadas; es decir, que las variaciones del eje HPA y de la actividad nerviosa simpática se asociaban con diferencias individuales en la respuesta inmune a la vacunación.

Estos estudios presentan limitaciones provenientes de que no siempre han controlado otras variables que pueden influir en la respuesta inmune, como son las conductas de enfermedad (consumo de alcohol y tabaco) y las estrategias de *coping*. En este sentido hay que destacar un estudio de Burns, VE et al. (2002). Estos autores investigaron la relación entre eventos estresantes, estilo de *coping* y conductas de enfermedad, y niveles de anticuerpos post-vacunación anti-hepatitis B en 270 estudiantes de Medicina. Los participantes fueron divididos en dos grupos: uno, constituido por los que fueron vacunados en el último año, y otro, por los que habían completado la vacuna con anterioridad. Del grupo de estudiantes que llevaban vacunados más tiempo, en aquellos en que el estrés era superior al promedio existía un riesgo dos veces superior de tener un incremento inadecuado del título de anticuerpos. La estrategia de *coping* de aceptación de la realidad demostró un incremento de la protección en tanto que la estrategia de *coping* basada en la utilización de sustancias aumentó el riesgo de niveles inadecuados de anticuerpos. Los efectos del estrés y del *coping* fueron independientes entre sí y la asociación entre factores psicológicos y función inmune fue independiente de las influencias demográficas y conductuales. No se encontró una relación significativa entre estrés/*coping* y el título de anticuerpos en el grupo que fue vacunado más recientemente. Es decir, este estudio confirma que el sistema inmune es sensible a los factores psicológicos y que las estrategias de *coping* influyen en los niveles de anticuerpos tras la vacunación. De cualquier forma son necesarios estudios longitudinales para determinar si los factores psicológicos afectan a la seroconversión inicial, el nivel de anticuerpos al finalizar el programa de vacunación y la proporción de la subsecuente disminución en el título de anticuerpos.

C) Estrés y vacunación contra la rubeola

Morag, M et al. (1999) evaluaron la influencia de diversas variables psicológicas en la respuesta de anticuerpos a la vacuna antirrubeola con una muestra de 240

muchachas de 12 años de edad. Previamente divididas en dos grupos, de acuerdo con la existencia o no de anticuerpos en condiciones basales (grupo sero-negativo y seropositivo), se procedió a determinar el título de anticuerpos 10,5 semanas después de la vacunación. Solo en el grupo seronegativo se pudo constatar una relación entre variables psicológicas (internalización, neuroticismo y baja autoestima) y menor título de anticuerpos.

D) Estrés e inmunización a neumococos

Hasta el momento presente sólo encontramos en la bibliografía dos estudios en los que se analizan los efectos del estrés en la respuesta inmune a la inmunización neumocócica. El neumococo es, como sabemos, el agente causal de muchas neumonías postgripales. Los antígenos del polisacárido del neumococo no generan memoria en las células B, por lo que la respuesta de anticuerpos a estos antígenos se considera que es siempre de carácter primario. Uno de los estudios, que se efectuó con 39 niños de 4-6 años, analizó las respuestas adrenocortical y de conducta así como su posible repercusión en la respuesta inmune primaria a la vacunación antineumocócica una semana antes de que los niños iniciaran su etapa escolar; el incremento de cortisol tras la incorporación de los niños a la escuela se asoció a un disminución de la producción de anticuerpos específicos (Óbice, WT et al., 1995). El segundo estudio, que partía de la hipótesis de que el estrés crónico puede inhibir significativamente el título de anticuerpos en respuesta a una vacuna antineumocócica, se llevó a cabo con tres grupos de adultos mayores: uno, constituido por cuidadores actuales de cónyuges demenciados; otro, con personas que habían cuidado a un familiar demenciado ya fallecido y, finalmente, un grupo de control. Aunque ninguno de los tres grupos mostró diferencias significativas en los niveles de anticuerpos a las dos semanas y un mes después de la vacunación, los cuidadores actuales sí presentaban menores niveles de anticuerpos a los tres y seis meses de la vacunación respecto de los otros grupos (Glaser, R et al., 2000).

E) Estrés y vacunación contra la meningitis

Burns, VE et al. (2002) han sido los primeros en evaluar el nivel de anticuerpos en respuesta a una vacuna conjugada en que un antígeno polisacárido se conjuga con una proteína que origina una respuesta de anticuerpos timo-dependiente. Los autores sometieron a 60 estudiantes que habían sido vacunados contra la meningitis C a una batería de preguntas acerca de los eventos estresantes, estrés percibido, bienestar psicológico, estilos de *coping*, apoyo social y conductas de enfermedad. Los resultados revelaron que un alto nivel de estrés percibido, y no el estrés propiamente dicho, se asociaba con menores niveles de anticuerpos. Asimismo, un

bajo nivel de bienestar psicológico (sentirse en tensión o con ansiedad) también estaba ligado con bajos niveles de anticuerpos.

En resumen: aunque en la bibliografía no existe consenso, hay evidencias que apoyan la asociación entre estrés psicológico y respuesta inmune humoral a la inmunización. Esta asociación se muestra más convincente en el caso de la inmunización secundaria que en el de la inmunización primaria, si bien hay que tener en cuenta que la metodología aplicada en ambos casos es distinta; así, los estudios de respuesta de anticuerpos a desafíos antigénicos primarios se han llevado a cabo en situaciones de estrés agudo o estados afectivos, mientras que los estudios de respuesta secundaria se han realizado en situaciones de estrés crónico y severo. Se puede, pues, concluir que el estrés se asocia con una respuesta inmune humoral disminuida a la inmunización bajo ciertas condiciones como son la edad (50 años o más) y en situaciones de estrés crónico. En otros estudios se ha encontrado baja respuesta a inmunización secundaria en situación de estrés agudo o afecto negativo sólo en estudios que investigaron la IgA. Las conductas de enfermedad no mediaron en la relación entre estrés y respuesta de anticuerpos. En cualquier caso, la investigación humana contrasta con la investigación animal en que diversos estudios muestran una supresión de la respuesta primaria bajo situaciones de estrés.

No obstante, se hace necesaria la realización de estudios de continuación más prolongados ya que los realizados hasta ahora sólo evalúan la respuesta a la inmunización durante un período postvacunal de tres meses; también deben tenerse en cuenta los niveles basales de anticuerpos al evaluar la efectividad de una inmunización y los efectos del estrés en la misma y, finalmente, hay que tener en cuenta que la protección proporcionada por la inmunización no es atribuida por entero a la producción de anticuerpos (por ejemplo, se piensa que en los ancianos la respuesta a la inmunización contra la influenza depende también, en alguna manera, de células T).

CAPÍTULO 24

ESTRÉS, TRASTORNOS GINECOLÓGICOS Y FUNCIÓN REPRODUCTORA FEMENINA

I. Estrés y trastornos menstruales

Se admite, generalmente, que el ciclo menstrual normal tiene una duración de 28 días, cifra que representa el punto medio de los límites que, desde el punto de vista clínico, son aceptados y que comprenden de 21 a 35 días. Por tanto períodos menstruales con duración inferior a 3 semanas o mayores de los citados 35 días se consideran anormales. Esto, en lo que respecta a la duración del ciclo; en lo referente a la duración del sangrado se considera anormal la pérdida sanguínea persistente más allá de 7 días y, finalmente, respecto a la cantidad total de sangre perdida se considera menstruación anormal si la misma es superior a los 80 ml (son considerados normales entre 25 y 69 ml). Obviamente este criterio es inviable en la práctica; por ello se usan datos indirectos indicativos de mayor o menor pérdida como es el número o la frecuencia de renovación de toallas sanitarias usadas o la posible existencia de anemia.

Los trastornos menstruales son frecuentes en situaciones de estrés. A título de ejemplo, en un grupo de 228 muchachas, entre 15-18 años de edad, se encontró una conexión directa entre sucesos estresantes y perturbaciones del ciclo menstrual en un 41,2% de las muchachas examinadas (Sirakov, M et al., 1989).

En líneas generales, el estradiol es más sensible al estrés que las gonadotropinas.

Los trastornos menstruales relacionados con el estrés que vamos a considerar son los siguientes:

1. Amenorrea
2. Trastornos por sangrado

2.1. Hemorragia uterina disfuncional
2.2. Metrorragia

3. Alteración en la frecuencia de la menstruación
   3.1. Oligomenorrea
   3.2. Polimenorrea

4. Dismenorrea

5. Síndrome premenstrual

En unos casos, el estrés será el factor inductor de la alteración menstrual; en otros, será una consecuencia directa del trastorno menstrual. Hay que tener presente que cualquier afección orgánica o trastorno funcional puede convertirse, por sí mismo, en agente estresor.

1. Amenorrea

Amenorrea es la ausencia de menstruación. Su etiología está relacionada con una deficiencia en la producción de estrógenos que conlleva un fallo en la proliferación del endometrio y, consecuentemente, de la descamación del recubrimiento endometrial. La amenorrea primaria, que se inicia en la pubertad, obedece a un defecto genético con fallo de la maduración gonadal o a un defecto de la biosíntesis de estrógenos. La amenorrea secundaria, en que la menstruación desaparece después de haberse iniciado y desarrollarse, con mayor o menor regularidad, suele ser causada por disfunción de la secreción de gonadotropinas o aumento de la prolactina.

La amenorrea, considerada globalmente, puede tener cuatro orígenes: trastorno hipotalámico, hipofisario, ovárico o uterino.

La amenorrea hipotalámica sucede con mayor frecuencia en situaciones de estrés psicológico, como son pérdidas de un ser querido, un cambio laboral o de residencia, sucesos de carácter negativo catalogados como indeseables o no controlables (Fioroni, L et al., 1994) o un trastorno afectivo, como la depresión. El estrés suele ser causa frecuente de amenorrea en mujeres jóvenes. Fioroni, L et al. (1994) apoyan la hipótesis de una relación causa-efecto entre eventos estresantes e inicio de amenorrea secundaria hipogonadotrópica. El estrés psicológico influye en la secreción de GnRH que, a su vez, repercute en la secreción de LH y FSH que, en última instancia, pueden conducir a anovulación y amenorrea (Figura 24.1). Se trata, en definitiva, de una amenorrea crónica en ausencia de estrógenos

(hipogonadismo hipogonadotrópico). Dura algún tiempo y la alteración ovárica varía desde una fase lútea corta hasta una pérdida grave de estrógenos. Una consecuencia de la amenorrea puede ser la infertilidad.

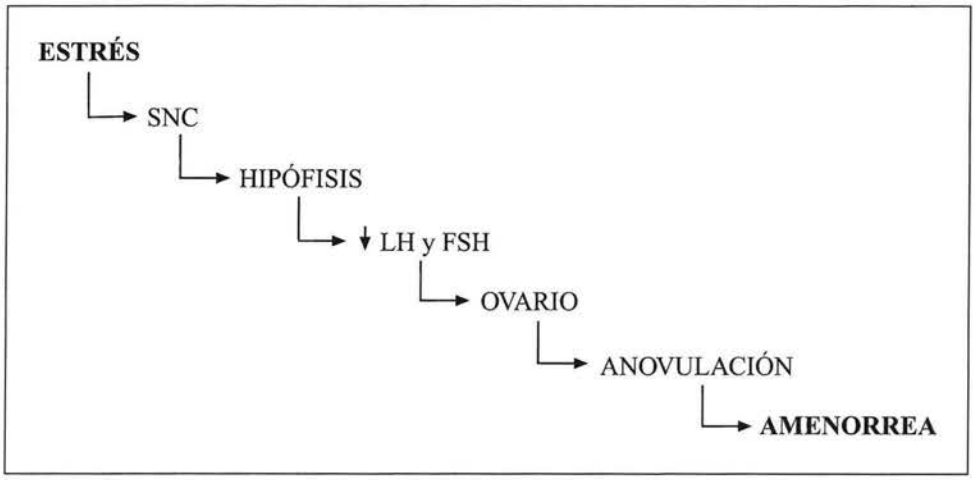


FIGURA 24.1.

Desde el punto de vista bioquímico, y un tanto esquemáticamente, la amenorrea hipotalámica puede manifestarse en clínica bajo dos formas:

- Deficiencia completa en la secreción de GnRH, como sucede, por ejemplo, en la anorexia nerviosa con repercusión en los niveles de LH y FSH, que estarán muy disminuidos, y de estrógenos que aparecerán, asimismo, deficitarios. Por razones no bien conocidas, la LH suele ser más baja que la FSH, lo que pudiera ser debido a la ausencia de retroalimentación negativa que tiene lugar debido al déficit de estrógenos, que preservaría de alguna manera la FSH. Por ello, se pueden observar en la amenorrea hipotalámica niveles bajos de LH y normales de FSH en la fase folicular.

- Deficiencia parcial de la secreción de GnRH, con niveles de gonadotropinas que serán variables según el período en que se lleven a cabo los análisis hormonales; así, si el control analítico se realiza cuando ha tenido lugar un pulso de secreción de GnRH, los niveles de LH serán superiores a los de FSH (sugerente, por otra parte, de la existencia de ovarios poliquísticos). Sin embargo, en la fase folicular, los niveles de LH y FSH serán normales.

Otra forma de amenorrea secundaria es la que presentan con frecuencia las atletas, como consecuencia del estrés a que se encuentran sometidas. En atletas de

ambos sexos es frecuente que, durante períodos prolongados de entrenamiento, el exceso de hormonas de estrés, incluyendo esteroides sexuales, produzcan la supresión de la secreción de GnRH, lo que conduce a hipogonadismo hipogonadotrópico. Por eso, en las mujeres atletas, es común el hipogonadismo hipogonadotrópico debido a deficiencia en los niveles circulantes de GnRH, por hiposecreción hipotalámica de la misma. No obstante, además del estrés físico del entrenamiento, otros factores, como el estrés psicológico y el balance nutritivo, pueden influir en las alteraciones que presentan las mismas.

2. Trastornos por sangrado

2.1. Hemorragia uterina disfuncional

La hemorragia uterina de duración, intensidad y/o frecuencia diferentes a las observadas durante los ciclos menstruales normales se denomina hemorragia uterina anormal, siendo en la cuarta parte de los casos debida a causas orgánicas y en el resto de los casos a una alteración funcional del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico constituyendo, así, la denominada hemorragia uterina disfuncional.

Suele ser indolora y depende del fracaso de la maduración folicular, con la correspondiente anovulación.

En los casos producidos por situaciones estresantes la alteración funcional hormonal del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico es pasajera.

Clínicamente se manifiesta por menorragia y polimenorrea.

2.1.1. Menorragia. La pérdida de sangre menstrual superior a la normal suele ser debida a un hiperfoliculinismo absoluto o relativo y, por ello, a un efecto estrogénico prolongado sobre el endometrio con déficit de progesterona o ausencia de la misma. Es, pues, anovulatoria.

2.1.2. Polimenorrea. Consiste en una hemorragia originada por insuficiencia del cuerpo lúteo en que existe disminución de la producción de estrógenos y progesterona durante la segunda parte del ciclo que, a su vez, da lugar a mensruación con intervalos menores a los 21 días.

2.2. Metrorragia

Así es denominada la hemorragia que tiene lugar entre menstruaciones.

3. Alteración de la frecuencia de la menstruación

Hay que distinguir dos situaciones:

3.1. Oligomenorrea, en que la menstruación ocurre con intervalos superiores a los 35 días.

3.2. Polimenorrea, menstruación con intervalos menores de 21 días, en cantidad y duración normales.

Un estudio con 276 mujeres trabajadoras sanas llevado a cabo para investigar los efectos del estrés laboral sobre la función menstrual, ha puesto de manifiesto que las mujeres con trabajos estresantes tienen un riesgo doble de presentar ciclos menstruales cortos (< ó = a 24 días) en comparación con mujeres con actividad laboral no estresante (Fenster, L et al., 1999).

4. Dismenorrea

Entendemos como dismenorrea el dolor pélvico, de variable intensidad, que se produce antes o durante la menstruación. Es de naturaleza cólica y se localiza en hipogastrio pudiendo irradiarse a región lumbosacra, ingles, muslos, etc. Suele ser más intensa en las primeras horas del descamado menstrual. Constituye la alteración ginecológica más frecuente, afectando, aproximadamente, al 50% de las mujeres en edad fértil.

Se clasifica en: dismenorrea primaria, cuando no existe patología orgánica demostrable; y dismenorrea secundaria, cuando existen enfermedades pélvicas específicas: endometriosis, adenomiosis, enfermedad pélvica inflamatoria, tumores, etc.

Un factor fundamental en la patogenia de la dismenorrea primaria es la liberación de prostaglandinas procedentes de la desintegración del endometrio, de forma que los niveles de aquellas se relacionan con el dolor menstrual de tipo cólico.

El proceso que tiene lugar sigue la siguiente secuencia:

- regresión del cuerpo lúteo y disminución de los niveles de progesterona,
- lisis de los lisosomas con liberación de fosfolipasas,
- liberación de ácido araquidónico de las membranas celulares por hidrólisis del fosfatidil-glicerol,
- metabolización del acido araquidónico con formación de PGF2 y PGE2.

El aumento de las prostaglandinas produce incremento de la contractilidad del útero que conduce a dolor. Cuando la presión intramiometrial comprime los vasos sanguíneos, aparece isquemia uterina que a través de sustancias procedentes del metabolismo anaerobio estimulan los receptores de dolor. También se ha implicado en este fenómeno a la vasopresina que, como sabemos, tiene un efecto isquemiante contribuyendo de esta forma al dolor isquémico.

Por otra parte también se halla condicionada por la progesterona de forma que su presentación es rara en ciclos anovulatorios.

Suele asociarse con síntomas de tipo general como cefaleas, náuseas y vómitos, así como con cambios emocionales.

Pocos estudios han evaluado el posible nexo entre el estrés y la dismenorrea. Un estudio prospectivo de cohorte con mujeres chinas llevado a cabo por Wang, L et al. (2004) ha permitido evaluar la incidencia de dismenorrea relacionada con el estrés. En el análisis fueron incluidas 388 mujeres sanas, nulíparas y recién casadas que pensaban tener hijos. La percepción de estrés y la incidencia de dismenorrea en cada ciclo menstrual fueron registradas por cada una de las participantes. Un total de 1.160 ciclos menstruales fueron evaluados. Los resultados mostraron que el riesgo de dismenorrea era mayor en las mujeres con alto estrés e historia de dismenorrea respecto de las mujeres con bajo estrés y ausencia de historia de dismenorrea. Por otra parte, la relación entre dismenorrea y estrés fue mayor cuando éste se presentó coincidiendo con la fase folicular de los ciclos precedentes y menor cuando se presentaba en la fase lútea. Este estudio pone de manifiesto, pues, una significativa asociación entre el estrés y la incidencia de dismenorrea que se incrementa aún más entre las mujeres con historia de dismenorrea.

Por su parte, la dismenorrea es considerada como un factor estresante, tanto físico como psicológico. Así, en la dismenorrea primaria se han descrito alteraciones de la respuesta inmune como disminución de la proliferación policlonal de linfocitos inducidos por mitógenos y aumento de la concentración de β-endorfina en los monocitos. Estos efectos, independientes de las hormonas circulantes, son consistentes con el papel de la dismenorrea como evento estresante.

5. Síndrome premenstrual

Entendemos como tal una serie de síntomas y signos que presenta la mujer de forma periódica, en la fase lútea del ciclo menstrual. Con una incidencia variable, se calcula que afecta alrededor de un 40% de las mujeres.

Los síntomas son diversos:

- Somáticos:
  – neurológicos: cefaleas, convulsiones, mareos, desmayos, calambres musculares;
  – digestivos: hinchazón abdominal, estreñimiento;
  – reumatológicos: dolor articular, dolor de espalda;
  – cutáneos: acné, urticaria, prurito generalizado, herpes labial;
  – ginecológicos: hipersensibilidad y turgencia de las mamas, mastodinia, dolor pélvico;
  – otros: incremento de peso, edema periférico, palpitaciones, malestar ocular, congestión ocular, congestión nasal.

- Psíquicos: ansiedad y/o depresión, alteración del comportamiento (por ejemplo, alimentario, social, laboral) e incluso aumento del consumo de alcohol.

Un cuadro de estas características puede resultar sugerente de un trastorno de tipo psiquiátrico; la diferenciación estriba en la ausencia de síntomas durante la fase folicular de cada ciclo y, en cambio, su presentación en la fase lútea.

Se han propuesto varias teorías para este síndrome:

- Aumento de los estrógenos en la última parte del ciclo. Sabemos que los estrógenos pueden provocar retención de agua, hiperplasia mamaria y, por otra parte, su acumulación en el sistema límbico podría originar las alteraciones del comportamiento descritas.

- Descenso de la progesterona. En el SPM se han puesto de manifiesto bajos niveles de la allopregnanolona (metabolito de la progesterona) en la fase lútea. La progesterona se convierte fácilmente en pregnanolona en el cerebro de varones y mujeres, donde actúa como sedante, reductora de la ansiedad y de la actividad convulsiva por refuerzo de la función GABA. La disminución de la concentración de dicho metabolito puede llevar, pues, a la incapacidad para potenciar la inhibición mediada por GABA, durante estados de excitabilidad alterada del SNC, como en la ovulación o durante estrés fisiológico o psicológico. Estos niveles más bajos de pregnanolona pueden contribuir a la génesis de varios síntomas del SPM como ansiedad, tensión y depresión. En un paradigma de carencia de progesterona en ratas (Smith, SS et al., 1998) se ha visto que la carencia de dicha hormona conduce a un aumento de susceptibilidad a convulsiones e insensibilidad a los efectos sedativos de las benzodiacepinas a través de la acción sobre la transcripción de genes. Específicamente, este efecto era debido al nivel disminuido de pregnanolona que refuerza la transcripción del

gen que codifica la subunidad a4 del receptor $GABA_A$. El bloqueo de la transcripción del gen a4 previno estas alteraciones. Los síntomas pueden ser atribuidos, pues, al menos en parte, a la alteración de la expresión de subunidades del receptor de $GABA_A$ como resultado de la carencia de progesterona.

- Aumento de la prolactina ya que algunos de los síntomas observados son debidos a esta hormona.

- Disminución de la vitamina B6.

- Disminución de la glucemia.

- Alteraciones de las prostaglandinas.

- Finalmente, otra teoría más reciente implica cambios cíclicos de los péptidos opioides endógenos en la patogenia del síndrome premenstrual. Se ha comprobado que la progesterona, actuando sola o en combinación con los estrógenos, puede incrementar la actividad central de los opiáceos. La actividad elevada de los opiáceos en la fase lútea media puede ocasionar inhibición de los sistemas aminérgicos centrales (con disminución de noradrenalina y dopamina) lo que se traduciría por síntomas depresivos y fatiga. La brusca disminución de los opiáceos puede conducir a una hiperactividad de dichas vías nerviosas catecola-minérgicas, originando síntomas como ansiedad, tensión, hostilidad, irritabilidad. Por otro lado, a nivel gastrointestinal, los opioides inhiben la acción de la prostaglandina (PGE1) sobre la secreción de líquidos, reduciendo asimismo los movimientos peristálticos, lo que origina los síntomas digestivos citados más arriba. Estos péptidos también estimulan la GH, renina, vasopresina y modifican el tono del humor y del comportamiento; de esta manera quedarían interconectados los síntomas psíquicos y los somáticos.

En un estudio en que se analizó la relación entre estrés percibido, indicadores objetivos de estrés (catecolaminas y cortisol), esteroides ováricos (estradiol y pregnanodiol) y síntomas premenstruales como agitación y retención de líquidos se puso de manifiesto una significativa relación entre estrés percibido, indicadores de estrés y síntomas premenstruales: mayor percepción de estrés relacionó con síntomas de agitación, y altos niveles de cortisol, en la fase lútea, con la retención de líquidos (Woods, NF et al., 1998).

II. Disfunciones sexuales

La respuesta sexual normal en la mujer se caracteriza por las siguientes fases: 1) Fase de excitación o despertar del deseo ya sea por estímulos físicos o psicológicos que causan, entre otras modificaciones locales y fisiológicas,

vasocongestión genital y lubricación vaginal (trasudado vaginal), controlada por el sistema parasimpático. 2) A continuación tiene lugar la fase de meseta o mantenimiento caracterizada por la contracción de las paredes vaginales. 3) Fase de orgasmo, que se caracteriza por la contracción de los músculos de la pelvis bajo control del sistema autónomo con marcada respuesta cardiovascular y respiratoria. 4) Finalmente, la fase de resolución, que supone el regreso progresivo del organismo al estado existente antes de la primera fase. En las mujeres no existe período refractario, es decir, pueden experimentar orgasmos repetidos. Entre los factores precipitantes de disfunción sexual hay que tener presente el estrés.

Las disfunciones sexuales pueden implicar:

A) Un trastorno del deseo sexual debido, por ejemplo, a situaciones estresantes traumáticas como una violación, el incesto o un embarazo no deseado u otras circunstancias adversas ambientales de carácter estresante. La depresión, la ansiedad y el estrés crónico pueden interferir con las vías centrales y periféricas de la respuesta sexual, reduciendo la calidad de la función sexual principalmente en su raíz motivadora.

B) Un trastorno de la excitación sexual, debido a situaciones de estrés, como conflictos interpersonales o maritales, que pueden hacer que no se produzca la respuesta vasocongestiva y de lubrificación normales.

C) Un trastorno del orgasmo (anorgasmia), en que los trastornos psicológicos predominan sobre los orgánicos.

D) Un trastorno por dolor: 1) Dispareunia, que se define como la percepción de dolor en la penetración vaginal o en la realización del coito. Es un síntoma de transición: la evolución es hacia la remisión o la agravación en términos de vaginismo, de anorgasmia, de frigidez, etc. 2) Vaginismo, que consiste en un espasmo infranqueable de carácter involuntario de la musculatura perineal y en particular de los elevadores del ano y aductores. Puede ser la complicación, entre otros, de una desestabilización afectiva, secuela de una intervención médicoquirúrgica, de una agresión o de estrés.

III. Estrés y función reproductora femenina

Eje HPA y función reproductora

Generalmente, los efectos del estrés sobre el sistema reproductor femenino están mediados por el eje HPA, el cual ejerce un profundo efecto inhibidor, a diversos niveles. El CRH y los péptidos de POMC (inducidos por CRH) inhiben la

secreción de la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica; los glucocorticoides suprimen la hormona luteinizante hipofisaria y la secreción ovárica de estrógenos y progestágenos y hacen resistentes al estradiol a los tejidos diana. El eje HPA se constituye, de esta forma, en el responsable de diversos trastornos como la amenorrea hipotalámica de estrés, de la depresión melancólica, de la malnutrición, de trastornos de la alimentación, de alcoholismo activo crónico y del hipogonadismo del síndrome de Cushing (Figura 24.2).

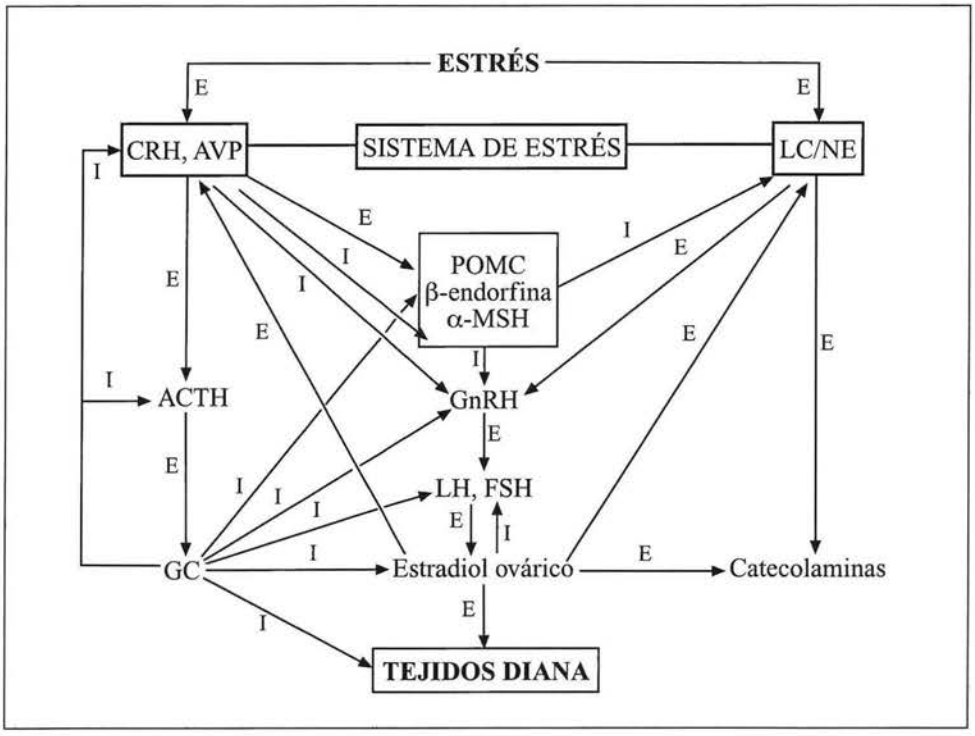


FIGURA 24.2. Interacciones entre el sistema de estrés (eje HPA y LC/NE) y el sistema reproductor. (+) = estimulación (–) = inhibición. I. Sistema de estrés: A) Eje HPA: El CRH, la β-endorfina y el cortisol inhiben la secreción de GnRH. El cortisol, además del efecto anteriormente referido, inhibe también: a) la secreción de LH, b) la síntesis de estradiol y de progesterona y d) la acción del estradiol. B) Sistema LC/NE: la NA estimula la secreción de GnRH. II. Sistema reproductivo. El estradiol estimula la síntesis de CRH, la secreción de globulina fijadora de cortisol y potencia las acciones de la NA.

Varios componentes del eje HPA y sus receptores están presentes en los tejidos reproductores, regulando autacoides; así, el CRH ovárico y endometrial pueden participar en procesos ováricos, como la ovulación y la luteolisis, y en procesos

endometriales, como la implantación del blastocito y la menstruación; el CRH placentario puede participar en la fisiología del embarazo y del parto.

El hipercortisolismo de la última mitad del embarazo puede ser explicado por niveles altos plasmáticos de CRH placentario. Este hipercortisolismo causa una supresión transitoria adrenal post-parto que, junto con la retirada de estrógenos, puede explicar, al menos en parte, la depresión y fenómenos autoinmunes de dicho período.

Recíprocamente, los estrógenos estimulan directamente el gen promotor de CRH y el sistema noradrenérgico central que puede explicar el hipercortisolismo ligero en las mujeres adultas, la preponderancia de trastornos afectivos, de ansiedad, de alimentación y ciclos de humor, así como la vulnerabilidad a enfermedades autoinmunes e inflamatorias que siguen a las fluctuaciones del estradiol.

Leptina y ejes HPA y gonadal

La leptina es un péptido de 167 aminoácidos que se sintetiza principalmente en el tejido adiposo y ya en menor cantidad en el estómago y la placenta. Diversos factores actúan regulando la concentración sérica de leptina: obesidad y pérdida de peso, edad, sexo, pubertad, alimentación, ayuno y ejercicio. Asimismo, diversas hormonas modifican los niveles plasmáticos de leptina: catecolaminas, IGF-1, somatostatina y testosterona los disminuyen; glucocorticoides (GC), estradiol, GH (en adultos) y la insulina los incrementan. La concentración sérica en mujeres es 2-3 veces mayor que en hombres para un mismo índice de masa corporal (IMC) debido al mayor porcentaje de grasa subcutánea y al papel de los estrógenos. La leptina tiene funciones que van más allá de ser una hormona reguladora del balance energético y del peso corporal.

En lo referente al sistema reproductor, la leptina aumenta la secreción de LH y FSH, siendo una de sus funciones principales la participación en el inicio y mantenimiento de los ciclos menstruales una vez que se ha alcanzado un portentaje determinado de grasa corporal.

La leptina interactúa directa o indirectamente con los ejes adrenal y gonadal. La leptina inhibe el CRH hipotalámico y, por tanto, el eje HPA y la secreción de cortisol por la corteza adrenal, en tanto que estimula el funcionamiento gonadal potenciando la actividad de la neurona GnRH. Aunque ha sido objeto de controversias, se considera que la leptina puede estar involucrada en el inicio de la pubertad. En los roedores se produce un pico de secreción de leptina antes de que se eleve el nivel de las hormonas sexuales, propio del inicio de la pubertad. En los seres humanos y en otros primates, también se ha informado de un aumento en el nivel de leptina un poco antes de, o simultáneamente con el inicio de la pubertad

(Ahmed ML et al., 1999). Niveles bajos de leptina pueden estar involucrados en la activación adaptativa del eje HPA y en la inhibición del eje gonadal que tienen lugar en la inanición y en la anorexia nerviosa. Algunos de los efectos de la leptina en el SNC son mediados por la inhibición del NPY, potente orexígeno que normalmente estimula la neurona CRH e inhibe el sistema LC/NE (Figura 24.3).

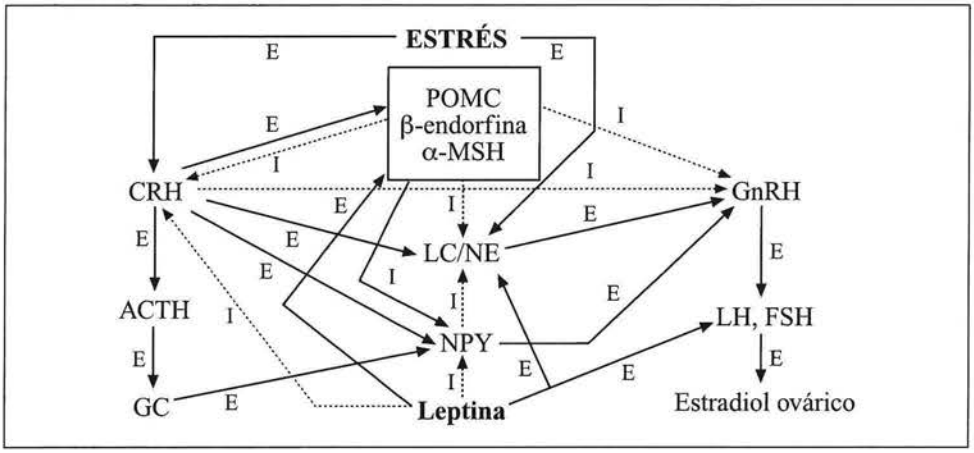


FIGURA 24.3. Interacciones entre la leptina y los sistemas de estrés (eje HPA y LC/NE) y el eje reproductor femenino. (E) = estimulación. (I) = inhibición.

El sistema reproductor de la mujer experimenta a lo largo de su vida marcados cambios hormonales durante la etapa sexual y durante el ciclo menstrual que pueden afectar el funcionamiento del sistema de estrés. En la figura 24.4 pueden observarse los cambios hormonales del sistema reproductor femenino (LH, FSH, estradiol, progesterona), de CRH y de leptina que tienen lugar durante la infancia, la pubertad, la etapa de madurez reproductiva y la menopausia.

La actividad creciente del eje reproductor durante la pubertad y, por el contrario, la decreciente durante la menopausia se asocia a cambios en la actividad del sistema de estrés como queda representado por los cambios de CRH. En la figura 24.5 pueden observarse los cambios hormonales (LH, FSH, estradiol, progesterona) y de CRH durante la menstruación.

Teniendo en cuenta las variaciones observadas en el nivel de CRH, reflejo de modificaciones del sistema de estrés, a lo largo de estos ciclos se considera que existen dos períodos de mayor vulnerabilidad a determinadas patologías: el primero, en la pubertad debido a la elevación del CRH, en que podrían tener lugar procesos como la depresión melancólica, trastornos de la alimentación, alcoholismo crónico activo o tendencia a aficiones mantenidas como el atletismo; y el segundo, en la

menopausia, debido al declive del CRH en que podrían producirse depresiones atípicas, trastornos afectivos estacionales, enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica.

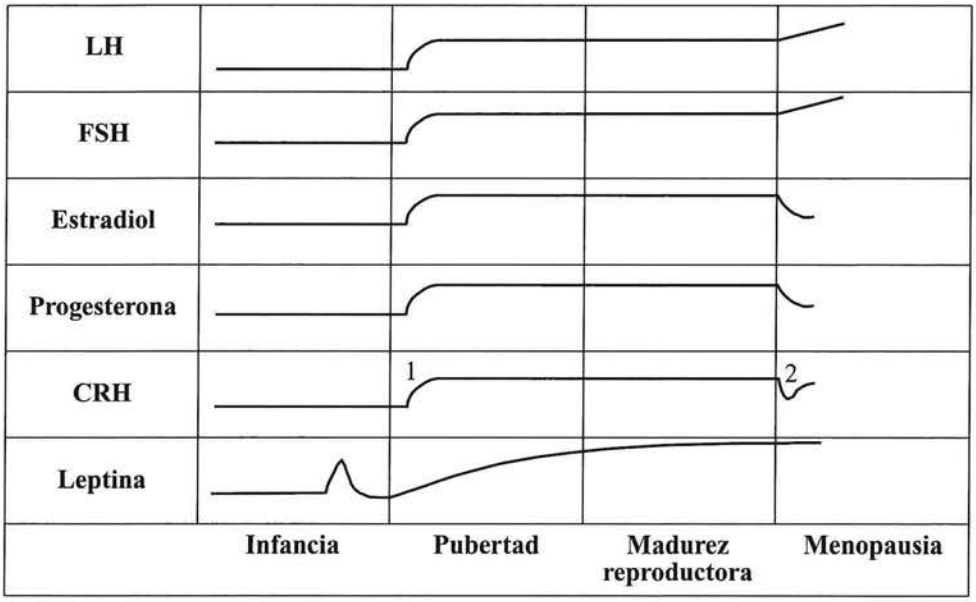


FIGURA 24.4. Actividad del eje reproductor a lo largo de la vida de la mujer. Los números 1 y 2 indican las fases de vulnerabilidad coincidiendo con el incremento y disminución, respectivamente, de los niveles de CRH, indicativos de actividad aumentada o disminuida del sistema de estrés.

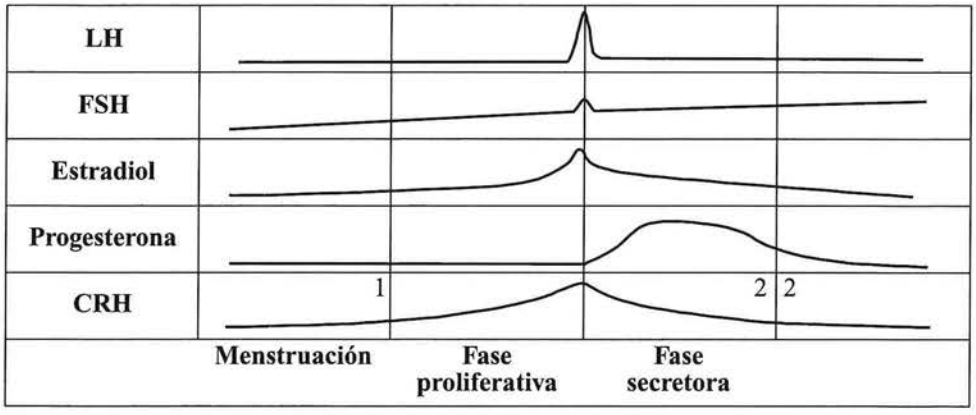


FIGURA 24.5. Ciclo menstrual. Los números 1 y 2 son indicativos de los períodos de vulnerabilidad a patologías psiquiátricas y somáticas relacionadas con la actividad incrementada o disminuida del sistema de estrés valorada por los niveles de CRH. Ov. = ovulación.

Una vez establecida la menstruación, las fluctuaciones mensuales de estradiol que acompañan a los ciclos se supone que influyen en la secreción del CRH central y de las catecolaminas hasta la menopausia. La disminución de CRH en la fase lútea tardía y en la menstruación podría explicar la presentación de trastornos de humor disfórico (síndrome de tensión premenstrual), la aumentada incidencia de suicidios y la mayor vulnerabilidad a los fenómenos autoinmunes y alérgicos inflamatorios vistos durante este período. Respecto a la perimenopausia y la menopausia temprana la disminución intermitente o progresiva de los niveles de estradiol, respectivamente, que como es de esperar se asocian con una actividad disminuida de CRH y del sistema LC/NE, podrían explicar la depresión climatérica y las oleadas de calor.

CRH y sistema reproductor

El CRH ha sido identificado en ovarios, testículos, endometrio y placenta. En el ovario se encuentra principalmente en la teca y en el estroma y en el citoplasma del propio óvulo, donde tendría un efecto supresor de la esteroidogénesis ovárica (disminución del estradiol y de la progesterona). En este sentido, el CRH ovárico tiene acciones antirreproductoras que podrían relacionarse con una menopausia temprana por fallo de los ovarios en mujeres sometidas a situaciones de estrés psicosocial alto (Bromberger, JT et al., 1997). Se piensa también que el CRH puede tener una función fisiológica importante participando en el fenómeno inflamatorio "aséptico" que incluye la ovulación y la luteolisis.

En el endometrio también se expresa CRH. De hecho las glándulas del endometrio están llenas de CRH durante las fases proliferativa y secretora del ciclo. En la fase lútea, el CRH se segrega probablemente en el útero donde puede participar en fenómenos inflamatorios de la implantación del blastocito y la menstruación.

En la placenta se encuentra CRH que es origen de un hipercortisolismo creciente a lo largo del embarazo. Durante el parto, el CRH aumenta en el plasma de forma marcada y retorna a niveles indetectables en las horas que siguen al parto. Este CRH placentario parece ser el responsable del hipercortisolismo materno durante el embarazo, de mantener el suministro de sangre al feto (probablemente por activación de la NOs de estos vasos) y de causar un aumento de la contractilidad del miometrio antes de que comience el parto.

Diversos estímulos como la anoxia causada por preeclampsia/eclampsia, el incremento de citocinas inflamatorias por infección o inflamación, así como el incremento de glucocorticoides por estrés físico o emocional pueden iniciar un parto de forma prematura por aumento de CRH (Figura 24.6).

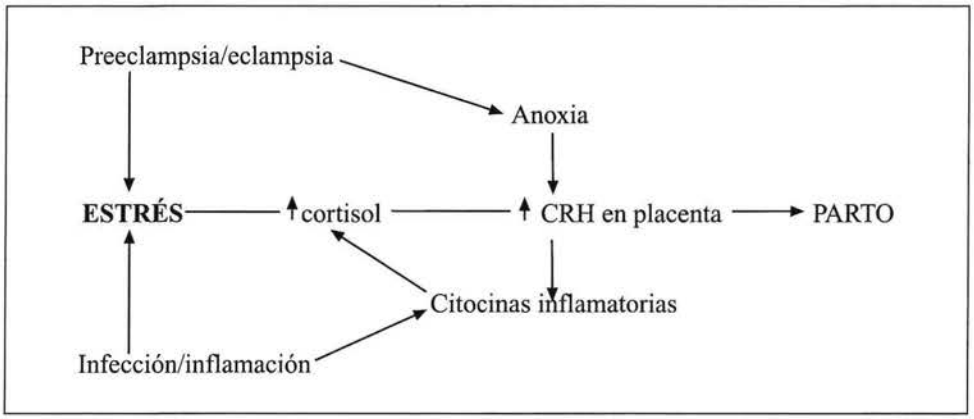


FIGURA 24.6. Estrés y parto prematuro. El CRH es el mediador fundamental del parto prematuro.

Infertilidad y estrés

En la relación entre infertilidad y factores psicológicos habría que diferenciar dos aspectos: 1) La posible influencia de factores psicopatológicos en la infertilidad. Esta hipótesis es ampliamente rechazada en la actualidad pues, entre otras razones, diversos estudios que han investigado la posible existencia de alguna psicopatología en mujeres no fértiles no han encontrado diferencias significativas respecto a mujeres fértiles. No obstante, se ha sugerido que el estrés puede ser un factor causal en la infertilidad. 2) La repercusión psicológica de la infertilidad: se admite, generalmente, que la infertilidad es una experiencia más estresante para las mujeres que para los hombres.

El trabajo estresante, determinado según el modelo de Karasek, no ha mostrado tener efectos perjudiciales sobre la capacidad de fecundación, según datos de un estudio llevado a cabo en Dinamarca con 297 parejas (Hjollund, NH et al., 1998).

En un estudio con mujeres normales que estaban intentando quedarse embarazadas se compararon los niveles de estrés medidos durante el mes de concepción con respecto a los niveles de los meses infértiles anteriores. Se encontró que durante el mes real de concepción, las mujeres presentaban un estado de ánimo significativamente más favorable que durante los ciclos previos de no concepción, presentando asimismo menos "problemas" durante el mismo. No obstante, las determinaciones de las hormonas de estrés (noradrenalina – N, adrenalina – ADR, y cortisol urinarios) no mostraron diferencias significativas entre el ciclo de concepción y los de no concepción; tampoco se puso en evidencia aumento de la frecuencia del coito en los distintos ciclos (Sanders, KA et al., 1997).

El estrés puede influir en la fertilidad de las mujeres, si bien sigue sin conocerse el mecanismo implicado. Uno de los factores endocrinos involucrados sería la disminución de LF/FSH, como consecuencia del incremento, por estrés, de catecolaminas, serotonina, prolactina y endorfinas; la consecuencia del déficit de LH y FSH sería una alteración del desarrollo folicular y una disfunción ovulatoria.

Csemiczky, G et al. (2000) estudiaron 22 mujeres que iban a ser sometidas a tratamiento de fertilización *in vitro*, mostrando: a) un perfil de personalidad diferente en las mujeres estériles respecto de las mujeres fértiles, caracterizado por mayor aprensión, mayor hostilidad y sentimiento de culpa en las primeras; b) que los niveles de estrés de las mujeres estériles, valorados en términos de cortisol y prolactina circulantes, eran más elevados que en las mujeres fértiles; y c) que el estrés psicológico podía afectar a los resultados del tratamiento de fertilización *in vitro*.

IV. Estrés y embarazo

Desde hace bastante tiempo se ha considerado que el estado emocional de la madre puede afectar al hijo. Estudios prospectivos han informado de que el estrés o la ansiedad maternal durante el embarazo se asocian con un resultado obstétrico adverso. Esto queda reflejado por el riesgo incrementado de parto prematuro o bajo peso en relación con la edad gestacional (Pagel, MD et al., 1990; Hedegaard, M et al., 1993; Koper, RL et al., 1996; HC, HC et al., 1994); por una circunferencia de la cabeza significativamente más pequeña (Lou, HC et al., 1994); y peores puntuaciones en el examen neurológico neonatal. En definitiva, estos estudios indican que el estrés prenatal puede afectar directamente al desarrollo del cerebro fetal humano. Otras investigaciones indican que las variaciones en el ambiente prenatal pueden influir en la respuesta fisiológica de la descendencia; por ejemplo, una inadecuada nutrición puede cambiar la estructura, la fisiología y el metabolismo del organismo y predecir la susceptibilidad a la hipertensión, enfermedad coronaria e ictus en la etapa adulta (DP, Barker et al., 1995).

Estrés Prenatal

1. Estudios en animales

Los estudios animales varían de acuerdo con la metodología aplicada y el rigor aplicado en el control de los factores que pueden influir introduciendo elementos de distorsión:

1. Los estímulos estresantes aplicados han sido muy diversos y por ello no del todo comparables en sus efectos, ya que cada uno puede dar lugar a diferentes respuestas fisiológicas de estrés en el animal preñado. 2. El tiempo, la frecuencia y la duración de la aplicación del estrés son variables importantes; la diversidad metodológica conduce a que los resultados con respecto a intensidad y relación dosis-respuesta sean ambiguos. 3. No todos los estudios incluyen mediciones de los cambios fisiológicos en el animal preñado inducidos por estrés. 4. La especie del animal es de suma importancia en este tipo de estudios. La mayoría de las investigaciones se han llevado a cabo en roedores y con menor frecuencia en primates no humanos. Son precisamente los estudios con primates no humanos los que realmente interesan cuando se intenta hacer extrapolaciones al ser humano debido a la similitud en la duración de la gestación, a que tienen un parto único y al crecimiento postnatal más lento, lo que permite una evaluación más refinada del desarrollo neuromotor que los roedores. 5. Otros problemas metodológicos: es necesario controlar la pérdida de peso materno durante el embarazo que sigue a la exposición al estrés, sobre todo con la inmovilización o estrés de refrenamiento ya que la pérdida de peso por sí mismo se ha mostrado adversa para el desarrollo fetal. Además algunos procedimientos aplicados para producir estrés pueden afectar directa y físicamente al feto con independencia de los cambios en el ambiente fetal que pueden actuar como mediadores de las alteraciones. Finalmente, los resultados pueden depender de la muestra de control empleada. También hay que diferenciar los efectos prenatales de la descendencia de los efectos postnatales.

En cualquier caso, abundan las investigaciones realizadas con animales que analizan los efectos del estrés prenatal sobre el sistema HPA, la función inmune y la conducta de las crías en su etapa adulta.

La activación endocrina durante el embarazo altera el estado neuroconductual en crías de primates. Roughton, EC et al. (1998) llevaron a cabo estudios experimentales con monos *Rhesus* (*Macaca mulatta*) para investigar si la activación endocrina de la madre durante el embarazo afectaría al estado neuroconductual de la descendencia del primate: a hembras embarazadas les fue administrado ACTH, que aumenta la actividad endocrina de la madre y representa un paradigma de respuesta de estrés, o una solución salina durante 14 días consecutivos hacia la mitad del embarazo. Las crías de los monos fueron sometidos a estrés de separación de sus madres en los días 15° y 30° del post-parto y se practicó un registro en vídeo para evaluación neuroconductual. Las crías de las madres que habían recibido ACTH pasaron más tiempo en estado de somnolencia que los controles, y dicho adormecimiento incrementado tendió a ser más pronunciado durante el período de post-separación, cuando el nivel de estrés es más alto. Por el contrario, los controles permanecieron en un estado de alerta más activo, que sería una probable consecuencia de búsqueda de la madre, respuesta de

adaptación típica de la especie a la separación maternal. Las crías hembras pasaron más tiempo afligidas que los machos en el 15° día. Estos resultados demuestran que la alteración del estado neuroconductual se encuentra en crías de madres con actividad endocrina aumentada durante el embarazo. En el ser humano, la desorganización del estado neuroconductual en niños podría tener un impacto adverso en la concurrente y subsecuente actividad ocupacional.

Otros estudios realizados con ratas han investigado los efectos del estrés prenatal en la función inmune de las crías, mostrando alteraciones en diversos parámetros inmunes (Sobrian, SK et al., 1992). Ratas preñadas fueron estresadas con estímulos sonoros y luminosos tres veces por semana a lo largo del embarazo, siendo estudiadas las crías de ambos sexos a los dos meses de edad. El estrés prenatal suprimió la función inmune, puesta de manifiesto por: 1) disminución de los linfocitos en sangre y de la citotoxicidad de las células NK en bazo, indicando que el defecto no estaba confinado a un solo compartimento inmune; 2) disminución de la tasa de proliferación de linfocitos esplénicos a mitógenos de fitolaca con un efecto depresor más pequeño en respuesta a fitohemaglutinina. La supresión de la proliferación de células B fue más marcada en ratas hembras, en tanto que en los machos lo fue la citotoxicidad de las células NK. No se alteró la distribución de los subtipos de linfocitos en el bazo o en la sangre, indicando que la reducción de la proliferación y de la actividad citotóxica resultan de modificaciones funcionales de los mecanismos efectores celulares que tienen lugar antes de la migración de las células entre compartimentos inmunes. Los mecanismos de estos efectos no están claros pero podrían ser el resultado de la acción de las hormonas de estrés maternal en el sistema neuroendocrino fetal en vías de desarrollo (Kay, G et al., 1998).

Aumenta la evidencia de que el estrés durante el embarazo puede dañar las respuestas biológicas y conductuales al estrés de la descendencia. Ratas adultas que sufrieron estrés prenatal mostraron una conducta de alta ansiedad, expresada como una conducta de escape ante una situación novedosa que correlacionó con una alta secreción de corticosterona. En cambio, ratas adultas que fueron manipuladas postnatalmente exhibieron una conducta de baja ansiedad, expresada como una conducta exploratoria que correlacionó con baja secreción de corticosterona. En ninguna de las dos situaciones resultaron modificados el aprendizaje espacial y el funcionamiento de la memoria. Parece, pues, que los factores medioambientales tempranos pueden influir en los estados emocionales pero no en los cognitivos (Vallée, M et al., 1997). Otros estudios han puesto de manifiesto que el estrés prenatal refuerza la reactividad emocional, la ansiedad y conductas de tipo depresivo asociadas con la secreción prolongada de corticosterona inducida por estrés, y una reducción de receptores de corticoides en el hipocampo. Entre los neurotransmisores involucrados en

estas respuestas parece jugar un papel crucial la acetilcolina. En ratas adultas, de ambos sexos y estresadas prenatalmente, se midió la acetilcolina hipocampal por técnica de microdiálisis *in vivo*, en tres condiciones: basalmente, tras la inyección de solución salina (que remeda un estrés moderado) y tras la administración de CRH i.c.v. (Day, JC et al., 1998). No se observó ninguna diferencia en la liberación basal de acetilcolina, en los controles y ratas sometidas a estrés prenatal de ambos géneros; la solución salina produjo un incremento mayor de la liberación de acetilcolina en el hipocampo en ratas prenatalmente estresadas que en controles. Una hora después de la inyección de CRH tuvo lugar en ratas macho prenatalmente estresadas un incremento mayor de la liberación de acetilcolina en el hipocampo respecto de controles normales; en las ratas hembra el incremento se produjo al cabo de tres horas. Estos datos son indicativos de que el estrés prenatal tiene efectos a largo plazo en el desarrollo de los sistemas colinérgicos del prosencéfalo. El aumento de la liberación de acetilcolina del hipocampo de ratas estresadas prenatalmente después de la aplicación de solución salina y CRH puede estar involucrado en algunas anormalidades hormonales y conductuales halladas en dichos animales. Los efectos del estrés prenatal en la conducta afectiva de las crías pueden mejorar parcialmente con la coadministración prenatal del neuroesteroide allopregnanolona, si bien no se ha observado ninguna variación en la conducta motora (Zimmerberg, B et al., 1998).

Fujioka, T et al. (1999) investigaron la influencia del estrés prenatal en el desarrollo de las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), lo que ha permitido comprobar que el estrés prenatal produce alteraciones morfológicas en las neuronas fetales de dicho núcleo, incluyendo las neuronas CRH, si bien este efecto dependió de la duración del estrés: un estrés de larga duración tuvo efectos neurotóxicos en dichas neuronas, mientras que un estrés de corta duración facilitó el desarrollo de las neuronas cerebrales. Los cambios morfológicos inducidos por estrés prenatal pueden contribuir a las modificaciones conductuales de la descendencia después del nacimiento. Van Den Hove, DL et al. (2005) han investigado los efectos del estrés prenatal y postnatal en el desarrollo del cerebro de ratas Fisher 344 recién nacidas. Además de una ligera disminución del peso de las crías al nacer, el estrés prenatal se asoció con un incremento de corticosterona tras la primera hora de separación maternal en el primer día postnatal, mientras que en el octavo día postnatal disminuyó alrededor del 45%; la proliferación celular cerebral disminuyó en un 50% aproximadamente justo después del nacimiento con un concomitante incremento de la actividad de la caspasa tipo 3 en el hipocampo en el primer y quinto días postnatales. El BDNF se encontró disminuido en las crías macho los días primero y quinto postnatales. Estos cambios pueden explicar el aumento de susceptibilidad de los sujetos prenatalmente estresados a los trastornos de humor, incluyendo la depresión, en etapas posteriores de la vida

[Como sabemos, las caspasas son proteasas que juegan un papel clave en el proceso de apoptosis. Se distinguen tres subfamilias que presentan diferentes características y que por lo tanto pueden tener distinto papel en el proceso de apoptosis: a) "caspasas iniciadoras" (caspasas 2, 8, 9 y 10) que presentan prodominios funcionales que permiten la asociación de estas moléculas con complejos de señalización; b) "caspasas ejecutoras" (caspasas 3, 6 y 7) que son activadas por las caspasas iniciadoras y son las responsables de la interacción con otras moléculas que desencadenan la apoptosis; c) "caspasas procesadoras de citocinas" (caspasas 1, 4, 5, 12, 13, 14].

Otros autores que han estudiado los efectos del estrés prenatal sobre la conducta depresiva (*test de Porsolt*) han encontrado en la descendencia de ratas estresadas durante la gestación un aumento de la conducta de depresión y disminución de DOPAC (dihidroxifenilacético) y HVA, metabolitos de la dopamina, así como del índice DOPAC/DA en el núcleo accumbens. Estos datos apoyan la hipótesis de que el estrés materno durante la gestación incrementa el riesgo de depresión en la descendencia (Alonso, SJ et al., 1994). Hwang, BH et al., (1999) informan de que existe una asociación entre el refuerzo de la función noradrenérgica en el *locus cerúleus* y la susceptibilidad a la conducta depresiva inducida por estrés.

Estudios con primates no humanos en que fueron investigados los efectos sobre la atención y la madurez neuromotora de crías que sufrieron estrés prenatal, aplicado en diversos momentos de la gestación (período temprano: días 45 a 90; período avanzado: días 90 a 145), han mostrado que, aunque en los dos grupos las medidas de atención y madurez motora eran más bajas que en los controles, el efecto era mayor en los animales que sufrieron estrés prenatal en un período más temprano de su gestación, lo que sugiere que durante la gestación existe un período crítico de sensibilidad al estrés prenatal que va disminuyendo a medida que avanza la gestación (Schneider, ML et al., 1999).

Asimismo, estudios experimentales con ratas han puesto de manifiesto que la manipulación neonatal produce cambios permanentes en la activación del eje HPA en respuesta a la presentación de estrés agudo. Ratas manipuladas neonatalmente desarrollan una disminución de la actividad del eje HPA en respuesta al estrés, que se asocia con un aumento de receptores de glucocorticoides en el hipocampo y disminución del contenido de CRH en la eminencia media. El estrés prenatal también tiene consecuencias a largo plazo en la responsividad del eje HPA al estrés y los perfiles conductuales asociados. Y la manipulación neonatal en ratas estresadas prenatalmente induce niveles significativamente disminuidos de CRH en eminencia media. Se ha sugerido, pues, que el estrés prenatal puede modular la sensibilidad de un animal a las manipulaciones medioambientales posteriores que, por sí mismas, tendrían efectos mínimos (Smythe, JW et al., 1996).

Otros efectos observados en experimentación animal, con ratas Wistar sometidas a estrés prenatal, han sido cambios significativos en la actividad hipotalámica de las enzimas 5-α-reductasa y de la aromatasa (la 5-α-reductasa y la aromatasa, transforman la testosterona en dihidrotestosterona y estradiol, respectivamente). La aromatasa en el cerebro fetal puede estar involucrada en la diferenciación sexual en las fases tempranas del desarrollo y en la conducta sexual en el adulto. Dicha enzima se ha localizado en el núcleo amigdalar medial de cerebros de fetos de ratas y su actividad resulta inhibida por la dopamina y la noradrenalina. Algunos autores han puesto de manifiesto una significativa reducción de la aromatasa en el cerebro fetal de ratas sometidas a estrés prenatal. Este estudio determina que la actividad de la aromatasa en el cerebro de ratas prenatales se ve influida por las catecolaminas durante el estrés intrauterino (Jimbo, M et al., 1998).

El estrés prenatal parece modificar los mecanismos de regulación de la función hipofisaria gonadotrópica, disminuyendo la reserva funcional del eje hipotálamo-hipófiso-testicular en ratas masculinas pre- y postpuberales (Tarasenko, LV et al., 1996). Se sabe que en los descendientes machos de ratas sometidas a estrés prenatal puede estar alterada la conducta sexual en la edad adulta, si bien este efecto parece depender del tipo de estresor (Velázquez-Moctezuma, J et al., 1993). Así, la aplicación de diversos tipos de estresores, como choques eléctricos inevitables en una pata, privación de sueño REM, inmovilización e inmersión en agua fría, puso de manifiesto que la privación del sueño REM fue el factor que mayor repercusión tuvo en el deterioro de la conducta sexual masculina, seguido por la inmovilización; la inmersión en agua, en cambio, tuvo un efecto facilitador sobre diversos parámetros de la conducta masculina. Estos datos sugieren que el cambio en la conducta sexual inducido por estrés prenatal depende de la naturaleza y características del estrés.

Otra línea de investigación ha estudiado la posible influencia del estrés prenatal (EP) en el deterioro del *coping* y en la regulación del eje HPA. En niños y en animales de experimentación estresados prenatalmente se han constatado déficit de atención, hiperansiedad y alteración de la conducta social. Un *coping* deteriorado en situaciones de estrés, en monos y roedores adultos prenatalmente estresados, se asocia a una desregulación del eje HPA caracterizado por la disminución del *feedback* de inhibición del CRH que se traduce por una prolongada elevación de los glucocorticoides en plasma, en respuesta al estrés. Ratas con EP muestran niveles más altos de CRH en amígdala, menores receptores de GC en el hipo-campo, menos opioides endógenos y de la actividad inhibitoria del sistema GABA/BDZ. No se conocen los mecanismos por los que el estrés materno induce estos cambios duraderos en el sistema nervioso fetal en vías de desarrollo, aunque se ha sugerido que el *coping* deteriorado y la desregulación del eje HPA es el resultado de la acción sobre el feto en vías de

desarrollo de hormonas maternales liberadas durante el estrés. También se ha sugerido que, dada la similitud entre la conducta de *coping* y la desregulación del eje HPA en animales afectados de EP y los humanos afectos de depresión, el estrés gestacional en un momento crítico del desarrollo fetal puede aumentar la propensión a desarrollar depresión.

El estrés prenatal induce un aumento de la conducta de depresión en las hembras adultas descendientes. Cuando se somete a ratas al estrés de tener que nadar en un espacio restringido, presentan inicialmente un intento frenético por escapar que es seguido por una actitud de inmovilidad. Este fenómeno ha sido denominado "conducta de desesperación", un modelo animal de depresión. Estudios experimentales de Alonso, SJ et al. (1999), que muestran cómo la administración de antidepresivos a las ratas descendientes de madres estresadas durante la gestación produce una disminución del tiempo de inmovilización en el test de Porsolt, apoyan la hipótesis de que el estrés durante las fases tempranas del desarrollo incrementa el riesgo de depresión en el animal adulto.

Otros datos de interés procedentes de la investigación animal son:

• La aplicación de diversos agentes estresantes como el calor, la luz y el refrenamiento a ratas durante el tercer trimestre de la gestación conducen a: 1) disminución de la ganancia de peso en las ratas hembras durante la gestación; 2) disminución del peso de las crías al nacer así como de la distancia anogenital en la descendencia masculina; y 3) aumento del número de vocalizaciones ultrasónicas emitidas por las crías durante su aislamiento en un ambiente nuevo durante el 14° día postnatal.

Estos resultados se aproximan a los observados con la administración de CRH a hembras durante el tercer trimestre de la gestación, lo que sugiere que el CRH o alguna otra hormona del sistema HPA desempeñan un determinado papel mediando los efectos del estrés gestacional (Williams, MT et al., 1998).

• Algunos autores han encontrado una disminución de la distancia ano-genital y un retraso y anormal descenso testicular en la descendencia de ratas preñadas y sometidas a diversos estímulos estresantes durante la gestación (Shono, T et al., 1999). Estas alteraciones pueden ser debidas a una alteración de la concentración de testosterona: en los fetos de madres estresadas en el 17° día después de la concepción se han encontrado niveles altos de testosterona, disminuyendo los días 18° y 19° y manteniéndose inalterados posteriormente; en los fetos de control, la concentración de testosterona, relativamente baja el 17° día, aumentó los días 18° y 19° y posteriormente disminuyó (Ward, IL et al.,

1980). Así pues, el estrés prenatal, induciendo un moderado efecto antiandrógeno en el feto, podría estar involucrado en las alteraciones descritas.

- F. Grago et al. (1999) han puesto de manifiesto que las ratas estresadas prenatalmente muestran un déficit de peso al nacer y alteraciones conductuales que pueden ser neutralizadas por la administración de diacepam.

- Finalmente, estudios con ratas han puesto de manifiesto que la hipoxia global transitoria durante el parto puede inducir en los animales adultos a un comportamiento hipersensible al estrés repetido (El Fhodor, BF y Boksa, P., 2000).

En resumen: el estrés prenatal afecta a la conducta y capacidad de aprendizaje de las crías. Tanto en roedores como en primates no humanos el estrés prenatal causa un retraso en el desarrollo motor. En roedores, el estrés prenatal se asocia con disminución de la conducta exploratoria, aumento de la conducta emocional y una alteración de la adaptación en situaciones de conflicto o aversión; la conducta exploratoria en respuesta al estrés o a la novedad no parece afectarse en primates no humanos si bien en este contexto muestran una conducta más temerosa. La conducta sexual se altera en ratas y la conducta social en roedores y primates no humanos. Finalmente puede encontrarse un déficit del aprendizaje en la descendencia de ratas estresadas prenatalmente.

Un estudio reciente de Fujioka, A et al. (2006) con ratas pone de manifiesto que el estrés prenatal tiene efectos diferenciales en el desarrollo de las neuronas del hipocampo que dependen de la intensidad del estrés: un estrés prenatal moderado de corta duración realzó la neurogénesis y la diferenciación de las neuronas del hipocampo, mientras que un estrés prenatal severo tuvo efectos contrarios. Los receptores de mineralocorticoides mediaron el efecto favorable del estrés prenatal, en tanto que los receptores de glucocorticoides mediaron en el efecto negativo del estrés prenatal sobre el desarrollo de las neuronas del hipocampo. El estrés prenatal moderado y de corta duración puede, pues, reforzar el aprendizaje en la etapa adulta de las crías y facilitar la neurogénesis y la potenciación a largo plazo en el hipocampo adulto.

2. Estudios en humanos

Observaciones clínicas hacen pensar en la existencia de un eslabón entre *parto prematuro* y ambiente psicosocial de la mujer embarazada: los resultados preliminares de un estudio emprendido en la ciudad belga de Lieja para investigar otros factores de riesgo de parto prematuro, distintos a los ya conocidos, han

permitido identificar factores como embarazo ilegítimo, embarazada que vive sola, marido en desempleo, problemas económicos serios, estrés, aislamiento social, aborto anterior, intervalo entre dos partos inferior a dos años, embarazo malo desde el punto de vista psicológico y/o físico. *[Hablamos de parto prematuro o pretérmino cuando tiene lugar antes de las 37 semanas de embarazo. Su frecuencia oscila entre el 10% y el 15% de los partos en los países occidentales, en su mayoría con un adelanto de 4 semanas y sólo un 15% antes del séptimo mes. Los recién nacidos antes de término tienen riesgos de presentar problemas de salud que estarán relacionados con el grado de prematuridad; así, los más prematuros tendrán menos peso y menor desarrollo de sus órganos, pudiendo tener diversas complicaciones: síndrome de dificultad respiratoria, apnea o parada respiratoria, hemorragia cerebral, persistencia del conducto arterial ("ductus arteriosus"), enterocolitis necrotizante, retinopatía, anemia, displasia broncopulmonar e infecciones diversas].*

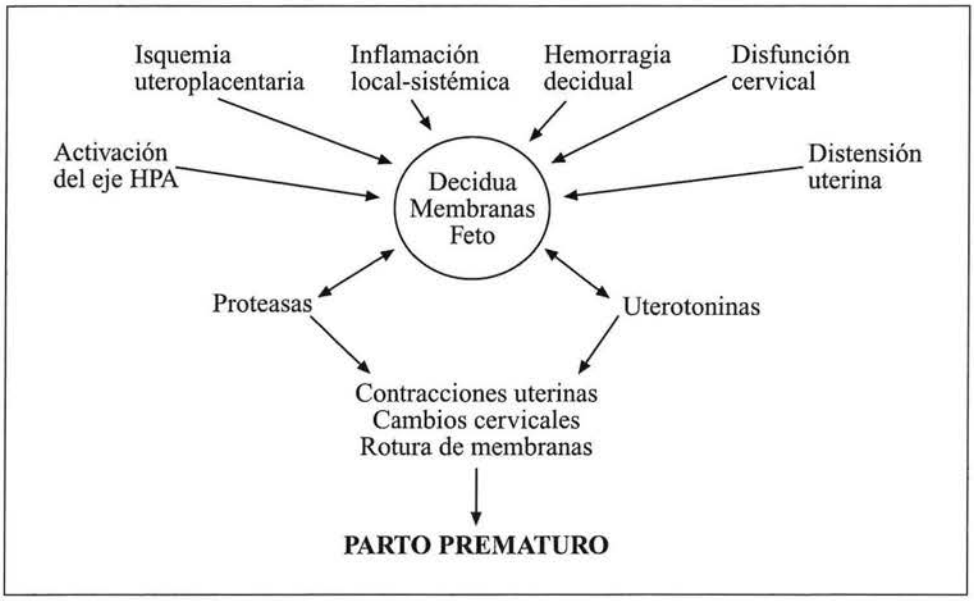


FIGURA 24.7. Factores desencadenantes de parto prematuro. Hay pruebas que implican la participación de fenómenos tales como: la isquemia placentaria, la infección/inflamación intrauterina, la hemorragia coriodecidual, la activación del eje hipotalámico materno o fetal, la distensión del músculo uterino y la disfunción cervical. Estas condiciones pueden activar el miometrio, los tejidos ovulares o el feto, para producir señales que desencadenen el parto o la rotura de las membranas.

Se ha asociado también el estrés psicosocial con el peso del recién nacido. Las causas del retraso en el crecimiento intrauterino son múltiples e involucran muchos

factores diferentes; entre estos se incluyen anomalías fetales, genéticas y cromosómicas, infecciones y enfermedades diversas de la madre, así como estrés maternal, que incluye adicción, tabaco y alcoholismo crónico.

Algunos estudios que han investigado el impacto de factores psicosociales y estrés maternal sobre el nacimiento y el peso del recién nacido han encontrado una asociación entre estrés y complicaciones en el embarazo y el parto. Así, en un estudio prospectivo con 102 mujeres a partir del tercer mes de embarazo, fue investigada la influencia de variables como estrés maternal, apoyo social y estilo de vida en la presentación de complicaciones gestacionales y del parto (Da Costa, D et al., 1998). Con el 63% de las mujeres que experimentaron una complicación en el embarazo se formaron tres grupos: uno, con complicaciones únicamente gestacionales; otro, con complicaciones intraparto, y un tercero, sin complicaciones. Las mujeres del primer grupo informaron en el curso de su embarazo de mayores niveles de ansiedad, de estrés diario (molestias diarias) y de estrés específico del embarazo; las mujeres con complicaciones intraparto informaron únicamente de superiores molestias diarias durante el embarazo y mayor consumo de bebidas con cafeína respecto a los otros grupos. Las mujeres primíparas mostraron mayor probabilidad de complicaciones gestacionales y/o complicaciones intraparto que las multíparas. Otro estudio prospectivo realizado en Suecia por Dejin Karlsson, E et al. (2000) con 826 nulíparas embazadas pone de manifiesto que la ausencia o la existencia de pobres recursos psicosociales como estabilidad y participación sociales y un apoyo emocional e instrumental insuficientes (es decir, una pobre red social y un apoyo insuficiente), aumentan el riesgo de niños más pequeños respecto a su edad gestacional.

En otro estudio con 70 mujeres nulíparas (Sjöström, K et al., 1999) fue evaluada la influencia de los sucesos de vida ocurridos en los seis meses previos hasta la mitad del embarazo sobre la edad gestacional al nacer. No se encontró una relación significativa entre el número de sucesos estresantes informados durante dicho período de tiempo y la duración del embarazo; por el contrario, sí se observó una duración más corta del embarazo en las mujeres que informaron haber sufrido sucesos estresantes. Según estos datos, los sucesos de vida en general no influyen en la duración del embarazo pero, por el contrario, sí tiende a disminuir la duración del mismo cuando los sucesos son percibidos como estresantes.

Dole, N et a. (2003) estudiaron 235 mujeres que habían sufrido un parto prematuro. Se estudiaron diversos factores de tipo psicosocial como: eventos de la vida, soporte social, depresión, ansiedad relacionada con el embarazo, percepción de sufrir discriminación racial y grado de seguridad en el barrio. Puntuaciones altas de tres variables: ansiedad relacionada con el embarazo, los eventos de la vida de

carácter negativo y la percepción de discriminación racial mostraron una relación con el riesgo incrementado de parto prematuro.

No obstante, algunos autores no han hallado una conexión entre estrés durante el embarazo y el peso del niño al nacer. Así, en un estudio con 450 mujeres (Steplewski, Z et al., 1998), en que se analizó el estrés personal y profesional de las madres y su relación respecto a la situación de embarazo, según propia estimación, no se encontró ningún vínculo entre aceptación del embarazo, estrés personal o profesional y frecuencia de bajo peso al nacer o con la edad promedio del peso del recién nacido.

Se piensa que los parámetros neuroendocrinos pueden ser un factor de mediación en la relación entre estado psicológico prenatal y resultado del embarazo. En un estudio, 54 mujeres adultas embarazadas de 28 semanas fueron evaluadas mediante cuestionarios autoinformados, respecto a estrés prenatal, apoyo social y personalidad, a las 28 y 30 semanas de gestación con determinaciones analíticas que incluían niveles de ACTH, β-endorfina y cortisol (Wadhwa, PD et al., 1996). Se encontró que los parámetros neuroendocrinos materno-placentario-fetales estaban significativamente asociados, en magnitud y especificidad, con las características psicosociales de la mujer en el embarazo, independientemente de las alteraciones sistémicas asociadas con la endocrinología del embarazo (CRH, ACTH, Cortisol y β-endorfinas se elevan progresivamente a medida que avanza el embarazo, disminuyendo postnatalmente. La placenta produce grandes cantidades de CRH en el tercer trimestre, siendo liberado a la circulación materna). Estos datos proporcionan la base para una amplia investigación acerca del papel del sistema neuroendocrino como vía de mediación entre factores psicosociales prenatales y resultado del crecimiento y posiblemente también como un mecanismo que une rasgos del ambiente psicosocial maternal con el desarrollo del cerebro fetal/infantil, ya que la β-endorfina, liberada como respuesta al estrés, parece ser que influye en el aprendizaje fetal y quizás en el desarrollo del sistema nervioso. Se sabe que la embaraza sometida a estrés maternal durante el tercer trimestre presenta niveles plasmáticos aumentados de ACTH y cortisol siendo, al parecer, el CRH el que controla la duración del parto, habiéndose relacionado también con el mecanismo a través del cual el estrés psicosocial influye en el crecimiento. Elevaciones precoces del CRH han sido relacionadas, por otra parte, con riesgo de parto. El estrés activaría las células de la placenta, decidua y membranas fetales para producir CRH, el cual a su vez reforzaría la producción de prostaglandinas en estos tejidos promoviendo el parto. El CRH constituye, pues, el principal mediador del parto prematuro (Figura 24.6). Para Ruiz, RJ et al. (2002) la medida de estrés combinado con la determinación de CRH plasmático de la madre puede constituir un buen factor de predicción de riesgo de parto prematuro.

Datos procedentes de un estudio realizado en Southampton (Reino Unido) por Jones, A et al. (2006) con 68 niños y 72 niñas, de edades comprendidas entre 7 años y 9 años, cuyas objetivo era determinar si los que habían nacido sanos pero con menor peso presentaban mayor respuesta de los glucocorticoides al estrés psicológico, muestran que el peso de los niños al nacer estaba inversamente relacionado con los niveles de cortisol salival en respuesta al estrés, mientras que en las niñas el peso al nacer estaba inversamente relacionado con los niveles de cortisol basal. Los autores sugieren que los procesos que ocurren durante la vida fetal y que pueden influir en el menor peso del recién nacido tienen efectos duraderos: a) en niños, en la respuesta corticoadrenal al estrés y b) en niñas, en la actividad adrenocortical basal.

Consecuencias a largo plazo del estrés prenatal

Aumenta la evidencia de que variaciones en el ambiente prenatal puede influir en las respuestas del recién nacido. Autores como Barrer, DJ (1995) consideran que la vulnerabilidad del adulto a las enfermedades cardiovasculares puede programarse durante el período fetal. (En este sentido hay que destacar un estudio reciente de Igosheva, N et al. (2004) realizado con ratas en el que se constata que el estrés prenatal puede inducir en la descendencia adulta cambios en la sensibilidad del sistema cardiovascular cuando son sometidas a estrés, que se manifiestan por mayor incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión sistólica, así como un retraso en la recuperación y mayor duración de las cifras elevadas, respectivamente, que los animales de control). De hecho, factores no genéticos que pueden actuar en la vida temprana para organizar sistemas fisiológicos son conocidos como "programadores perinatales". Puede especularse que la plasticidad prenatal de los sistemas fisiológicos permite que factores medioambientales actuando en la madre y/o en el feto puedan alterar diferentes funciones de un órgano o sistema tisular para preparar óptimamente al animal a enfrentarse con las condiciones medioambientales fuera del útero. No obstante, en condiciones extremas como pueden ser el estrés y/o la desnutrición, la descendencia de madres estresadas durante el embarazo muestran alteraciones o anormalidades a corto y largo plazo de tipo fisiológico y conductual como son disminución del peso, aumento de la mortalidad infantil, retraso de la cognición y la locomoción y aumento de la ansiedad o alteraciones del sueño.

El feto es sensible al ambiente materno y se ha mostrado que mujeres embarazadas con ansiedad presentan alteraciones del flujo sanguíneo en las arterias uterinas (JMA, Teixeira et al., 1999), lo que puede influir en el desarrollo del feto. También existen evidencias que ponen de manifiesto que experiencias medioambientales adversas en la vida temprana predisponen a los individuos al desarrollo de trastornos de la afectividad y ansiedad en la etapa adulta.

Los glucocorticoides (GC) pueden estar involucrados en la asociación entre bajo peso al nacer y trastornos cardiovasculares, metabólicos y neuroendocrinos como la hipertensión, la diabetes tipo 2, la enfermedad isquémica cardíaca y trastornos de la afectividad (Seckl, JR 1998). Hay que tener en cuenta que el cerebro es particularmente sensible a la programación prenatal y que los GC tienen poderosas propiedades de programación cerebral. Uno de los sistemas más estudiados ha sido precisamente el eje HPA. Existen evidencias que sugieren que el estrés prenatal programa dicho eje y que la plasticidad de los sistemas de monoaminas del cerebro en vías de desarrollo fundamenta, en parte, estos cambios. Teniendo en cuenta que uno de los rasgos importantes de la respuesta de estrés son los elevados niveles de GC, estos esteroides se convierten en un candidato obvio para el papel de "factor de programación" en el paradigma de estrés prenatal. Así, diversos autores han constatado una asociación entre bajo peso al nacer e hiperactividad del eje HPA en la etapa adulta (Phillips, DIW et al., 1998; Reynols, RM & Phillips, DI, 1998; Levit, NS et al., 2000).

También se sabe que la exposición de la mujer embarazada a toxinas ambientales puede alterar la función inmune en la descendencia. Estudios de Sobrian, SK et al. (1997) han mostrado que el estrés maternal prenatal puede alterar el desarrollo de la inmunocompetencia humoral de la descendencia, así como las respuestas hormonales e inmunológicas al estrés postnatal. Ratas preñadas fueron expuestas entre los días 15° y 21° de la gestación a un estresor físico ineludible (ruido de 85-90 db) durante una hora. En la descendencia en vías de desarrollo, el fuerte ruido en la etapa prenatal produjo diversas alteraciones inmunológicas, dependientes de la edad y mitógeno-específicas, en la actividad linfoproliferativa y disminución de IgG en el 22° día post-natal; así mismo, se observó una disminución del título de anticuerpos al virus herpes simple tipo 1 y reducción de la reacción cutánea de Arthus a la tuberculina. Un estrés adicional combinado prenatal y postnatal redujo esa respuesta y la reacción de Arthus a la albúmina de bovino. La reacción de sensibilidad retardada a albúmina de bovino estaba disminuida en la descendencia de animales sometidos a fuerte ruido prenatal; el estrés adicional postnatal realzó la reacción a ambos antígenos pero sólo en varones. La inflamación inducida por adyuvante se atenuó por estrés de sonido postnatal. En conclusión, estos datos sugieren que la exposición del útero grávido a estresores físicos, como el ruido fuerte (como pudiera suceder en el lugar de trabajo) tiene efectos deletéreos para el sistema inmune en vías de formación.

Alteración de la función sexual del SNC

Las diferencias sexuales en la funcionalidad del SNC son establecidas por el clima hormonal existente durante la vida fetal o perinatal. La exposición del sistema nervioso en desarrollo a las hormonas gonadales produce una

diferenciación que conlleva respuestas endocrinas y de comportamiento que son congruentes con el sexo genético y el fenotípico. Este proceso recibe el nombre de "diferenciación sexual del sistema nervioso". Este dimorfismo sexual viene de terminado por diferencias morfológicas, fisiológicas y conductuales:

1. Diferencias morfológicas

a) Núcleo dimórfico sexual del área preóptica (SDN-POA). Este núcleo participa en la conducta sexual masculina y en la regulación de la secreción hipofisaria. Su morfología depende de las hormonas gonadales durante el período crítico de diferenciación. En machos parecen existir algunas zonas del núcleo preóptico medial con neuronas más grandes y en mayor número que en hembras. En un estudio con cerebros humanos se ha encontrado que el tamaño medio del SDN-POA era 2,2 veces mayor en el sexo masculino que en el femenino y que el número de células era, asimismo, doblemente superior en mujeres que en hombres (Hofman, MA, 1991).

b) Núcleo espinal del bulbocavernoso, que inerva el músculo bulbocavernoso y el elevador del ano que intervienen en la función sexual masculina. Este núcleo no está presente en las hembras.

c) Organización sináptica. Existe una organización sináptica dimórfica en las aferentes al área preóptica y un patrón diferente de conexiones respecto al número de sinapsis con espinas dendríticas. La exposición perinatal a la hormona masculina puede alterar este patrón de conexiones en el encéfalo así como su capacidad de respuesta.

2. Diferencias fisiológicas

Hembras y machos presentan distinto patrón de secreción de gonadotropinas: en las hembras existe una secreción cíclica de gonadotropinas, mientras que en los machos el patrón de secreción es tónico. Este distinto patrón es organizado por los esteroides durante el período crítico. El control de secreción de prolactina también es dimórfico.

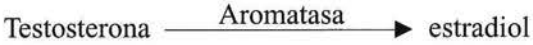
3. Diferencias de comportamiento

El comportamiento sexual masculino y femenino ha sido de los más y mejor estudiados. La conducta sexual viene determinada por los esteroides gonadales durante el período crítico. Los animales machos, por ejemplo, responden a los andrógenos con un comportamiento sexual de monta y rápidos movimientos

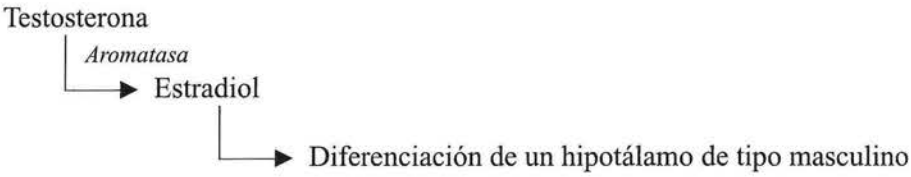
pélvicos. En las hembras la conducta sexual consiste en una reacción de lordosis, arqueando el cuerpo con elevación de cabeza y parte posterior. Otro rasgo distintivo es la conducta agresiva: en el macho, obedece al establecimiento de territorialidad y al ataque a intrusos, en tanto que en la hembra existe un patrón de agresividad relacionado con la conducta maternal.

La producción del dimorfismo sexual por las hormonas gonadales tiene lugar durante un período determinado del desarrollo ontogénico que se denomina "período crítico", cuyo comienzo está marcado por la diferenciación de las células de Leydig y la secreción de testosterona. Este período es variable en las distintas especies animales, dependiendo del desarrollo alcanzado al nacer las crías, de forma que en las especies que han alcanzado mayor madurez al nacer dicho período es prenatal, mientras que es postnatal en las especies con menor desarrollo al nacer.

Las hormonas gonadales tienen dos tipos de efecto sobre el cerebro: activador y organizativo. El primero tiene lugar en la edad adulta. El segundo produce modificaciones permanentes en la estructura y función cerebral, teniendo lugar durante el período fetal-neonatal. Durante este período se produce una secreción de testosterona por el testículo que llega al cerebro donde puede convertirse en estradiol:



Estos dos fenómenos parecen jugar un papel crucial en el proceso madurativo sexual del cerebro. En los hombres se supone que el estradiol procedente de los ovarios no llegaría al cerebro al ser retenido por una proteína circulante, la *proteína fetoneonatal fijadora de estrógenos*, que presenta gran afinidad por dicha hormona. La diferenciación del cerebro de tipo masculino sería el resultado de la acción de la testosterona o su metabolito estradiol:



La conversión de testosterona a estradiol se produce no sólo en las neuronas del hipotálamo sino también en las del sistema límbico. 2. La diferenciación del cerebro de tipo femenino correspondería al patrón básico de desarrollo que no sería modificado por la influencia de cualquiera de las dos hormonas. La masculinización precisa, pues, de la participación de receptores estrogénicos y androgénicos.

Las hormonas gonadales pueden incidir en el desarrollo normal de diversas áreas del cerebro por distintos mecanismos: a) determinando diferente número de neuronas en el adulto; b) promoviendo la supervivencia neuronal; c) favoreciendo la muerte neuronal; d) afectando al crecimiento de los axones y dendritas; e) determinando el número de conexiones sinápticas entre las neuronas.

Estrés prenatal y conducta sexual de la descendencia

La alteración de los niveles de las hormonas sexuales sexo-específicas durante los períodos críticos del desarrollo cerebral induce la aparición de cambios estructurales y/o bioquímicos permanentes en determinadas zonas del cerebro que irán asociados a variaciones en la orientación sexual y/o en la homosexualidad. En ratas estresadas prenatalmente se han encontrado diferencias dependientes del sexo en el tamaño del núcleo dimórfico sexual del área preóptica (SDN-POA): en los machos el tamaño de dicha área era hasta un 50% menor que en los machos control; en las hembras el estrés prenatal no alteró significativamente el tamaño de dicho núcleo (Anderson, DK et al., 1985). Otros estudios han puesto de manifiesto en machos adultos descendientes de ratas estresadas prenatalmente una disminución en el número de células del núcleo dorsolateral de la médula espinal y en el núcleo espinal bulbocavernoso (Grisham, W et al., 1991).

Si animales machos son sometidos a un déficit de andrógenos y animales hembra a un exceso de andrógenos o incluso de estrógenos durante el período crítico de organización del cerebro sexual, se produce un comportamiento sexual heterotípico (bi- u homosexualidad).

Diversos estudios han puesto de manifiesto que animales sometidos a estrés prenatal desarrollan una conducta heterotípica en la edad adulta (homo- o bisexual). Machos descendientes de ratas estresadas durante la gestación nacen desmasculinizados y relativamente feminizados. Es decir, la aplicación de estrés a ratas gestantes en la tercera semana de gestación (entre los días 14º y 21º) hace que los machos nacidos presenten una conducta copulativa reducida ante hembras receptivas, si bien su función gonadal es normal. Cuando son montados por machos dominantes muestran un patrón de conducta sexual de lordosis y otros comportamientos propios de las hembras. Esta respuesta al estrés parece estar mediada por esteroides maternales y fetales: el estrés prenatal disminuye la génesis de esteroides de los testículos y la actividad de la aromatasa en el cerebro. El estrés maternal parece alterar la onda de testosterona plasmática fetal que normalmente ocurre entre los días 18º y 19º de la gestación en las ratas macho, lo que sugiere que la supresión de testosterona durante el desarrollo prenatal lleva a una masculinización incompleta del SDN-POA en las mismas. Resulta curioso el

hallazgo experimental según el cual el efecto del estrés prenatal en la conducta sexual de ratas macho adultas depende de la naturaleza del estresor (por ejemplo el mayor deterioro de la conducta sexual masculina fue inducido por la privación del sueño REM y, en menor grado, por la inmovilización). Por contra, otros estímulos estresantes, como la inmersión en agua fría, dieron lugar a una facilitación de la conducta masculina.

De cualquier forma hay que tener presente que la conducta sexual de un macho adulto puede depender no sólo de las hormonas durante la ontogenia sino de otros factores de tipo genético y psicosocial:

1. Factores sociales durante el desarrollo prepuberal pueden incidir en la conducta social. Así, animales sometidos a condiciones de aislamiento presentan mayor déficit de masculinidad que los que se encuentran en condiciones normales. Es decir, la maduración cerebral que ocurre muy tempranamente después del nacimiento y en la pubertad es muy importante y en estos períodos los niveles hormonales dependen de factores genéticos pero también sociales, de forma que éstos combinados con déficit enzimáticos específicos, como los que se indican en el punto 2, pueden desempeñar un papel significativo en la orientación sexual.

2. Factores genéticos. Determinados factores de tipo genético como déficit enzimáticos, concretamente de la 21-hidroxilasa materna o de la enzima fetal 3β HSD (3β hidroxiesteroide deshidrogenasa δ5 δ4 isomerasa), pueden tener un papel muy significativo en la orientación sexual. El déficit de 21-hidroxilasa puede originar un exceso de andrógenos adrenales durante la vida pre- y postnatal, lo que puede suponer una predisposición genética a la homosexualidad femenina y al transexualismo. El déficit de 3β-HSD puede causar un déficit prenatal de andrógenos, lo que se puede traducir en varones por una conducta sexual heterotípica.

La combinación de estos factores puede ser complementaria en la diferenciación sexual y la maduración de las funciones cerebrales: déficit parciales de 21-hidroxilasa materna o 3β-HSD fetal, especialmente si se combinan con estrés, pueden dar lugar a una producción aumentada de andrógenos adrenales precursores de los estrógenos placentarios, de forma que podría quedar inhibida la producción de andrógenos testiculares durante el período de organización cerebral y conducir a un comportamiento femenino en varones. A su vez el estrés podría incidir en la aparición de déficit enzimáticos: así se ha descrito la aparición de un déficit persistente de 3β-HSD en ratas adultas sometidas a estrés prenatal.

En el ser humano algunos autores han encontrado en varones homosexuales estructuras típicas femeninas en algunas regiones específicas del cerebro. En

estudios postmortem del hipotálamo anterior de mujeres y varones homo- y heterosexuales se han encontrado diferencias morfológicas en dicha región entre los varones heterosexuales, por un lado, y las mujeres y varones homosexuales, por otro (LeVay, S et al., 1991). El hipotálamo anterior participa en la regulación de la conducta sexual típica del varón. Otros autores que investigaron en varones bi- homo- y heterosexuales la existencia de sucesos estresantes en su vida prenatal han encontrado un mayor número de dichos sucesos en bisexuales y homosexuales de ambos sexos en comparación con sujetos heterosexuales.

El análisis de 865 varones homosexuales procedentes de los registros de venereólogos de seis distritos de la República Democrática Alemana ha puesto de manifiesto un número significativamente mayor de homosexuales entre los nacidos durante la Segunda Guerra Mundial y en el período inmediato de la post-guerra, con una máxima frecuencia relativa entre 1944 y 1945, que en los nacidos en los años anteriores o posteriores a este período crítico (Dörner, G. et al., 1980). Estos datos apuntan al estrés sufrido durante el embarazo como un factor o cofactor en la patogenia de los posibles cambios en el comportamiento sexual de los hijos.

Aunque los estudios realizados a este respecto muestran a la testosterona como principal responsable de la modificación de la conducta sexual por estrés prenatal, investigaciones llevadas a cabo con ratas muestran que la administración perinatal de la IL-1β puede afectar también a las hormonas sexuales y, por tanto, alterar la conducta sexual si dicha interleucina sufre modificaciones durante la fase de organización del cerebro. Recordemos, por otra parte, que la IL-1β se eleva en situaciones de estrés. Este podría ser, al menos teóricamente, otro mecanismo a través del cual el estrés puede incidir en la conducta sexual.

No debemos olvidar la influencia de los factores genéticos en el desarrollo de la orientación sexual en humanos, como se ha indicado anteriormente: el déficit de 21 hidroxilasa (21 HD) puede dar lugar a un exceso de andrógenos adrenales especialmente cuando se asocia con estrés prenatal. Madres de varones homosexuales han mostrado un incremento del cociente desoxicortisol/cortisol tras estímulo con ACTH, lo que sugiere un déficit de 21-HD. Este déficit podría dar lugar, en la mujer embarazada, a un incremento de la producción de andrógenos adrenales que, al ser precursores de los estrógenos placentarios, pueden inhibir la secreción testicular del feto. También un déficit de la enzima 3β-HSD en el feto puede originar una deficiencia prenatal de andrógenos. En una muestra de 143 varones homosexuales y 17 transexuales de hombre a mujer, el 31% de los primeros y el 64% de los segundos presentaban un incremento de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) que es un indicador de 3β-HSD.

Mecanismo de transmisión del estrés maternal al feto *(Figura 24.8)*

El mecanismo por el cual el estrés puede afectar a las crías involucra al eje HPA, de tal forma que el exceso de hormonas relacionadas con dicho eje puede tener efectos deletéreos en la conducta y en el desarrollo de la descendencia; así pues, este efecto no dependería de un solo factor u hormona. *[Recordemos*

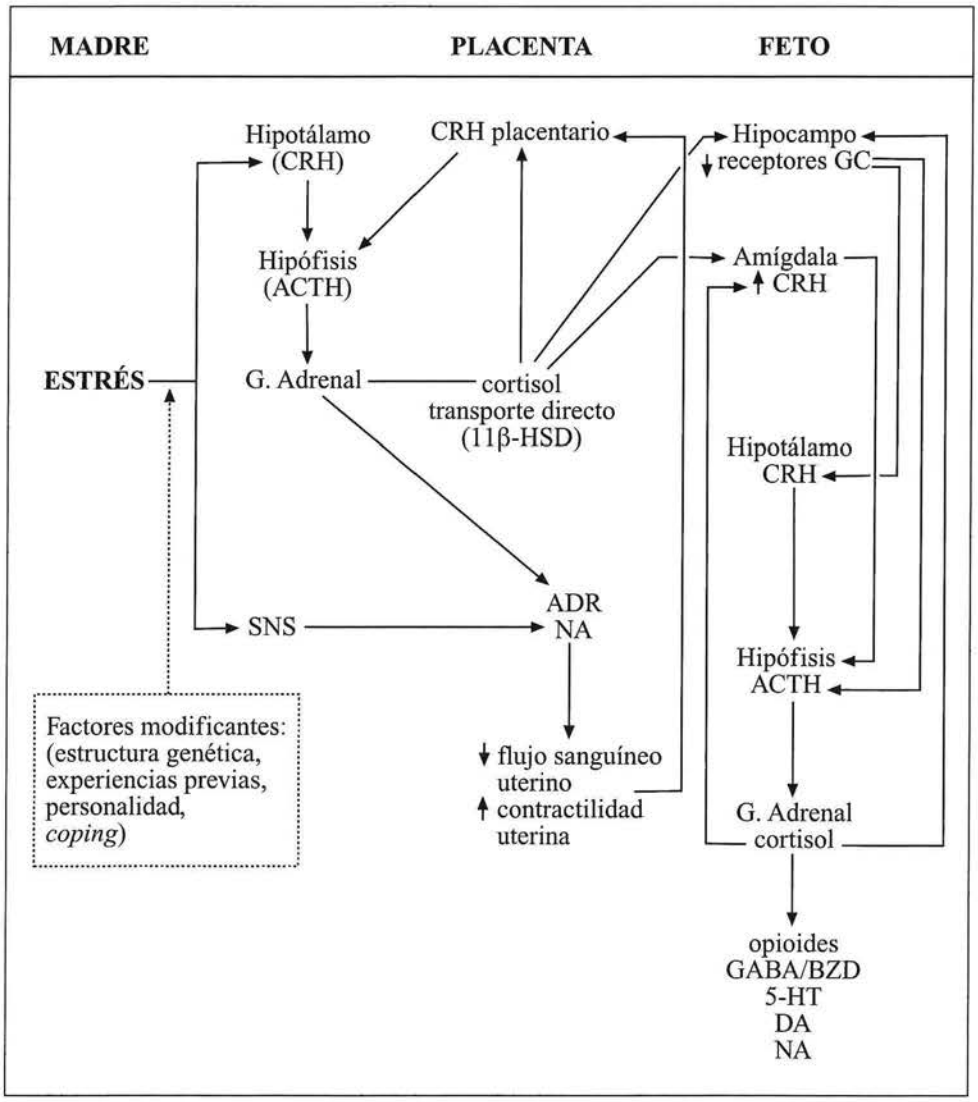


FIGURA 24.8. Esquema de los mecanismos involucrados en los efectos del estrés prenatal sobre el feto. ADR = adrenalina; NA = noradrenalina; DA = dopamina. 5-HT = serotonina.

que los componentes centrales del sistema de estrés incluyen el NPV/CRH y el Locus cerúleus/Noradrenérgico-simpático (LC/NE) y que este sistema interactúa con otros sistemas cerebrales como el sistema mesocorticolímbico, la amígdala, el hipo-campo y el núcleo arqueado (neuronas POMC); todos se activan durante el estrés y, a su vez, influyen en la actividad del sistema de estrés. El hipocampo ejerce principalmente un efecto inhibidor en el NPV/CRH y sistema LC/NE y la amígdala. La amígdala puede estimular directamente los componentes centrales así como influir en la actividad del sistema dopaminérgico].

Se ha podido constatar que los estresores prenatales activan el eje HPA maternal, con el consiguiente incremento de GC en el animal preñado, y que el resultado final es una desregulación de dicho eje con aumento de los niveles circulantes de GC y alteración del *feedback*. No se conoce el mecanismo implicado en esta desregulación, habiéndose formulado tres hipótesis: 1) regulación a la baja de los receptores en hipocampo, hipotálamo, hipófisis o suprarrenales; 2) disminución de la sensibilidad de los receptores en cualquiera de estos niveles; y 3) alteraciones en los niveles de CRH o alteración de los niveles o de la afinidad de las proteínas ligadoras.

Por otra parte, los mecanismos presumiblemente involucrados en la transmisión del estrés de la madre al feto sólo se entienden en parte. Se han considerado tres posibilidades:

1) Transporte transplacentario de las hormonas de estrés al feto. Esto se ha podido constatar en roedores, en que la corticosterona atraviesa fácilmente la placenta; sin embargo, en humanos y primates no humanos, los fetos están relativamente protegidos entre 2-10 veces de los incrementos del cortisol maternal gracias a la enzima 11-β-HSD, que convierte el cortisol en corticosterona inactiva biológicamente, si bien un estudio de R, Gitau et al. (1998) pone de manifiesto que los niveles fetales de cortisol muestran una relación lineal con los niveles de cortisol maternal.

2) Producción de hormonas de estrés por la placenta inducida por el estrés materno que pasarían a la circulación fetal. Sabemos que durante el embarazo la placenta se convierte en una unidad endocrina transitoria produciendo CRH, ACTH y otras hormonas; el CRH placentario es idéntico al hipotalámico si bien no está sujeto al *biofeedback* negativo del eje HPA. El CRH placentario entra en la circulación materna y fetal; en el feto estimula el eje HPA con la consiguiente producción de ACTH y cortisol. El CRH parece estar implicado en la maduración fetal, incluyendo la maduración y regulación del eje HPA; también ha sido implicado en el control del flujo sanguíneo placento-fetal y en la duración del

parto. Se sabe que la NA, la ACh, la oxitocina y el AVP pueden aumentar la liberación de CRH placentario e incrementar el cortisol y la NA circulantes, resultantes del incremento de la actividad del sistema de estrés maternal, y también pueden conducir a una mayor estimulación del CRH de la placenta y a un *feedback* positivo. Se sabe que alteraciones del sistema CRH placentario pueden estar involucradas en la patogénesis del parto prematuro y el retraso del crecimiento fetal y en la alteración de la regulación del eje HPA en la descendencia de los animales prenatalmente estresados.

3) Reducción del flujo sanguíneo utero-placentario inducido por estrés maternal. La placenta presenta una alta densidad de receptores adrenérgicos por lo que las catecolaminas liberadas por el estrés maternal pueden reducir el flujo sanguíneo útero-placentario. Un estudio de Teixeira, J et al. (1999) muestra que el flujo sanguíneo uterino determinado por *doppler* es menor en mujeres con ansiedad elevada en el tercer trimestre del embarazo respecto de mujeres con baja ansiedad; además el estrés materno se asocia con aumento de la actividad uterina, lo que puede alterar, por un lado, el transporte de oxígeno por la placenta y, por otro, el de nutrientes pudiendo dañar, de esta manera, el desarrollo fetal. A su vez, estas alteraciones constituyen una fuente de estrés para el feto que puede llevar a un aumento de la liberación de CRH por la placenta contribuyendo al mencionado *feedback* positivo.

Efectos del exceso de hormonas del eje HPA maternal en el desarrollo de la descendencia

Se sabe que cantidades incrementadas o excesivas de hormonas del eje HPA durante el embarazo pueden repercutir: a) en el desarrollo conductual de la descendencia (prolongados niveles elevados de GC debido a estresores múltiples o a la administración materna de GC naturales o sintéticos pueden afectar al desarrollo conductual de la descendencia); b) en el desarrollo del cerebro (por ejemplo, se sabe que el tratamiento con corticosteroides durante la ontogénesis del sistema nervioso puede conducir a la disminución de la proliferación de elementos neuronales y de glia, al retraso de la mielinización y al incremento de la muerte celular; el hipocampo que, como sabemos, tiene una alta concentración de receptores de GC, es particularmente sensible a la hipercortisolemia). Por otro lado, se sabe que el cerebro es especialmente sensible a la "programación prenatal" y que los GC tienen poderosas propiedades de programación cerebral; c) en el eje HPA de la descendencia. Hay evidencias de una sobreactivación y desregulación del eje HPA de los animales que han sufrido estrés prenatal. Así, en roedores se han descrito niveles basales más altos de corticosterona, mayor y más rápida respuesta de la corticosterona a

un estímulo novedoso, respuesta más prolongada de la corticosterona al estrés, reducción de los receptores de GC y de la densidad sináptica en el hipocampo y, finalmente, a niveles más altos de CRH en la amígdala. En primates no humanos también se han constatado niveles basales normales a los 8 meses del parto pero incrementados a los 18 meses y una respuesta de ACTH incrementada al estrés. (*Factores no genéticos que pueden actuar en la vida temprana para organizar sistemas fisiológicos son conocidos como "programadores perinatales". Puede especularse que la plasticidad prenatal de los sistemas fisiológicos permite que factores medioambientales actuando en la madre y/o en el feto puedan alterar diferentes funciones de un órgano o sistema tisular para preparar óptimamente al animal a enfrentarse con las condiciones medioambientales fuera del útero. No obstante, en condiciones extremas como pueden ser el estrés y/o desnutrición, la descendencia de madres estresadas durante el embarazo muestra alteraciones o anormalidades a corto y largo plazo de tipo fisiológico y conductual como son disminución del peso, aumento de la mortalidad infantil, retraso de la cognición y la locomoción y aumento de ansiedad o alteraciones del sueño).*

Entre las hipótesis formuladas para tratar de explicar la alteración del eje HPA de la descendencia prenatalmente estresada se incluye: 1. Refuerzo de la liberación de las hormonas de estrés maternas. 2. Entrada en la circulación fetal de las hormonas de estrés procedentes de la madre y/o de la placenta. 3. Alteraciones en el hipocampo, con regulación a la baja de receptores de GC, alteración de la sensibilidad de los receptores y/o efecto neurotóxico en las células del hipocampo que conducen, finalmente, a una alteración de la regulación del eje HPA. 4. Disminución de receptores de corticosteroides en el hipocampo. 5. Niveles más altos de CRH en la amígdala de la descendencia expuesta al estrés en el útero.

Así pues, el estrés prenatal aumenta significativamente la respuesta del eje HPA y disminuye la regulación del *feedback* del mismo. Durante el desarrollo del cerebro fetal múltiples áreas cerebrales, incluyendo regiones que contienen los sistemas de neurotrasmisión monoaminérgica, muestran receptores de GC y mRNA de GC. La aparición de estos receptores en el cerebro fetal hacen pensar en un posible papel de los GC en el desarrollo del cerebro normal; por ello, el estrés prenatal puede producir alteraciones de otros sistemas bioquímicos cerebrales, como los sistemas opioide y de neurotransmisores. Estas alteraciones podrían ser las responsables de algunos de los efectos fisiológicos y conductuales observados después del estrés prenatal y que pueden afectar posteriormente a las respuestas de estrés.

Examinemos brevemente los efectos del estrés prenatal sobre los sistemas bioquímicos cerebrales.

1. Sistema opioide

Durante el desarrollo fetal, los opioides endógenos liberados por estrés pueden mediar en los efectos del estrés atribuidos a los esteroides gonadales. Así, los efectos feminizantes del estrés prenatal en la conducta sexual de la descendencia masculina puede ser bloqueada con la naltrexona (antagonista de los opioides) administrada previamente al estresor materno. Asimismo, se ha comprobado que la administración de opiáceos exógenos a una hembra preñada suprime los niveles de testosterona en el feto y produce a largo plazo cambios en la conducta sexual. Además de estos efectos, los opioides también tienen funciones tróficas durante el desarrollo del sistema nervioso alterando la elaboración de procesos y la formación de sinapsis. Estudios de Insel, TR et al. (1990) ponen de manifiesto que el estrés prenatal se asocia con una disminución de la actividad del sistema opioide y de receptores opioides en la descendencia comparado con los controles; este efecto ha sido achacado al incrementado nivel de GC que sigue al estrés prenatal.

2. Sistema GABA/BZD

Datos de un estudio con ratas de Fride, E et al. (1985) muestran una reducción del número de receptores de BZ en el hipocampo de ratas estresadas prenatalmente.

La reducida actividad de ambos sistemas (opioide y GABA/BZD) que siguen al estrés prenatal puede incrementar la actividad del eje HPA.

3. Sistema serotoninérgico

Existe una íntima relación entre la regulación del eje HPA y el sistema serotoninérgico. Incluso se piensa que la serotonina juega un papel en el desarrollo cerebral en las fases tempranas, facilitando la formación y mantenimiento de las sinapsis. El estrés prenatal produce un aumento de la síntesis de serotonina en el cerebro fetal y disminución de la densidad sináptica en el hipocampo, efectos que pueden conducir a la activación incrementada del eje HPA y afectar al desarrollo postnatal y a la conducta.

4. Sistema noradrenérgico

Diversos estudios muestran que el estrés prenatal origina: a) concentraciones basales elevadas de noradrenalina (NA) en el hipotálamo; b) disminución de los

niveles de NA en el área preóptica medial y eminencia media; y c) especialmente, disminución de NA en el córtex cerebral y locus cerúleus en ratas adultas sometidas a estrés. Es decir, el estrés prenatal produce una sobreactivación del sistema noradrenérgico con aumento de la producción central de NA.

5. Sistema dopaminérgico

Diversos efectos en la descendencia de animales sometidos a estrés prenatal como son retraso del desarrollo motor, respuesta locomotora más intensa ante un estímulo novedoso y aumento de timidez ante situaciones estresantes han sido atribuidas a cambios en el sistema dopaminérgico. Las alteraciones descritas en el sistema dopaminérgico por estrés prenatal incluyen: elevados índices de *turnover* de dopamina en el córtex prefrontal derecho; reducción de la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens derecho y estriado izquierdo; reducidos niveles de dopamina en el locus cerúleus con niveles incrementados de DOPAC (lo que sugiere que el estrés materno durante la gestación altera la lateralización cerebral de la actividad dopaminérgica y aumenta el riesgo de depresión y ansiedad en la descendencia); densidad aumentada de receptores D2 y disminución de los receptores D3 en el núcleo accumbens.

6. Sistema colinérgico

Se ha descrito un aumento de la liberación de acetilcolina en el hipocampo de ratas prenatalmente estresadas respecto a controles; además, la administración de CRH a ratas prenatalmente estresadas produce mayor liberación de acetilcolina que en ratas control. Estos cambios en el sistema colinérgico podrían mediar en la responsividad incrementada del eje HPA.

En resumen: numerosos estudios llevados a cabo con ratas y primates no humanos muestran que la exposición de hembras preñadas a diversos estresores se asocia con retrasos del desarrollo neuromotor, alteraciones emocionales, disminución de la conducta de exploración y alteración de la adaptación en situaciones conflictivas. Además, se han descrito alteraciones sexuales y déficit de aprendizaje. Los cambios fisiológicos inducidos por el estrés prenatal incluyen la hiper-activación del eje HPA con alteración del sistema de *feedback*, reducción de la actividad de los sistemas opioidérgico, GABA/BZD, serotoninérgico y aumento de actividad del sistema simpático-adrenal. Los mecanismos de transmisión del estrés de la madre al feto es probable que incluyan el transporte directo de GC y β-endorfina por la placenta, la producción aumentada de CRH y ACTH por la placenta bajo la influencia del estrés maternal y cambios en el flujo sanguíneo útero-placentario.

Sin embargo, nuestros conocimientos sobre los efectos a corto y largo plazo del estrés materno en el ser humano son escasos. Además hay que tener presente que el feto humano parece estar relativamente protegido de un transporte directo de cortisol de la madre a través de la placenta gracias a la enzima 11β-HSD. El polimorfismo genético de dicha enzima y la calidad de la placenta pueden explicar variaciones individuales en la permeabilidad de la placenta a las hormonas de estrés de la madre.

Aunque los estudios animales sugieren que el estrés prenatal puede predisponer a un aumento de trastornos psicopatológicos, incluyendo depresión, trastornos de ansiedad y déficit de memoria y cognitivos, las evidencias para trastornos más específicos como la esquizofrenia y otros trastornos mentales son débiles y generalmente se han exagerado; además, al tratarse de estudios retrospectivos se pueden haber obviado otros factores involucrados en el desarrollo de psicopatologías. No obstante, posiblemente el estrés prenatal puede influir en el desarrollo de determinados trastornos psicopatológicos a través de su efecto sobre diversos sistemas fisiológicos involucrados en los mismos.

Estrés prenatal y conducta posterior del niño

Con independencia de los efectos del estrés prenatal en el feto, el parto y el desarrollo de anomalías congénitas, algunos estudios han analizado la influencia del estrés prenatal en la conducta posterior del niño: así, por ejemplo, algunos autores (Ottinger, DR & Simmons, JE., 1964; Farber, EA., 1981) informan de que los niños de madres con perturbación emocional o mucha ansiedad durante el embarazo presentan, respecto de niños cuyas madres no tienen estas alteraciones, inquietud, irritabilidad, hiperactividad, alteraciones del sueño y menor alerta. También se ha informado de que niños de madres con altos niveles de ansiedad presentan peor puntuación en la escala mental de desarrollo infantil de Bayley (Davids, A., 1963). En un estudio de cohorte con 1.300 niños, las tensiones matrimoniales e interpersonales durante el embarazo dieron lugar a mayores problemas de salud física y problemas de conducta en edades posteriores (Stott, DH & Latchford, SA., 1976). Una revisión retrospectiva de niños con alteraciones emocionales severas reveló la existencia de estresores ligados con un embarazo no programado o rechazado, desavenencia matrimonial o problemas afectivos en la madre (Ward, AJ., 1991). Otros autores informan de una asociación entre una situación estresante específica durante el embarazo, como la guerra árabe-israelí de los seis días (Meijer, A., 1985) y el retraso en el desarrollo motor y alteraciones conductuales (como conducta antisocial, menor umbral de frustración, hiperactividad entre otros), entre los dos años y los 10 años.

Sin embargo, mayor interés despierta el posible efecto del estrés prenatal en el desarrollo posterior de trastornos psicopatológicos en la descendencia. Un estrés psicológico severo en el período pre- y perinatal ha sido asociado retrospectivamente con una incidencia relativamente mayor de síndrome de déficit de atención por hiperactividad (Clements, AD., 1992). Síntomas depresivos y neuróticos, episodios de esquizofrenia, alcoholismo y conducta antisocial se han detectado en adolescentes de 15 años cuyas madres sufrieron la muerte del marido durante el embarazo (Huttunen, MO et al., 1994). El estrés sufrido en el primer trimestre del embarazo por la invasión alemana de los Países Bajos durante la Segunda Guerra Mundial se asoció con un riesgo pequeño pero estadísticamente elevado de esquizofrenia (Van Os, J & Selten, JP., 1998). No obstante, se ha sugerido que en la conducta fetal e infantil influiría más la personalidad materna que el estrés prenatal. Los cambios fisiológicos inducidos en condiciones prenatales implicados en la psicopatología humana incluyen la hiperactividad del eje HPA con una alteración del sistema de *feedback* (relacionado con los trastornos depresivos) y una baja actividad central del sistema serotoninérgico (relacionado con depresión, trastornos de la alimentación, síndromes de dolor crónico, autismo y agresión impulsiva).

Estrés postnatal

Se ha sugerido que experiencias estresantes a edad temprana de la vida pueden tener un impacto negativo en ciertos aspectos del desarrollo del cerebro y, específicamente, en los circuitos nerviosos que están implicados en la memoria. Algunos autores (Nelson, CA y Carver, LJ; 1998) han señalado que el cerebro en vías de desarrollo es particularmente vulnerable a los efectos del estrés. Los 2-3 primeros años de la vida son fundamentales en el desarrollo del cerebro, que puede ser considerado como un período de vulnerabilidad.

El desarrollo de la respuesta del eje HPA a estímulos estresantes puede resultar alterado por sucesos medioambientales acaecidos a edad temprana. Animales de corta edad expuestos a períodos de estimulación o manipulación de corta duración muestran una disminución de la responsividad del eje HPA mientras que la separación maternal, un trauma físico o la administración de una endotoxina refuerzan la responsividad de dicho eje al estrés. [Durante las dos primeras semanas de la vida existe un período durante el cual el animal en vías de desarrollo es hiposensible al estrés, al menos en lo que se refiere al eje HPA, ya que el cerebro responde al mismo con la inducción de genes de respuesta inmediata como han puesto de manifiesto Smith, MA et al. (1997): la inyección de una solución salina, que remeda un estrés moderado, dio lugar, en la corteza cerebral y en el NPV, a un significativo aumento de los niveles de mRNA de c-fos y de NGF1-B, dos genes de

respuesta inmediata. Sin embargo, la privación maternal puede desinhibir el eje HPA y habilitar a ratas neonatales para responder a estresores moderados].

Los estímulos estresantes más utilizados en experimentación animal en la etapa postnatal son la separación maternal y la manipulación. En este sentido, Liu, D et al. (2000) han evidenciado en ratas adultas que habían sufrido la separación maternal durante las dos primeras semanas de vida que, al ser sometidas a un estrés de refrenamiento, la respuesta noradrenérgica en el NPV y la de ACTH eran mayores que en los animales de control. En las ratas que sufrieron manipulación durante la misma etapa de su vida, los efectos del estrés fueron contrarios. En todos los casos, dichos efectos parecen ser persistentes a lo largo de la vida del animal y se acompañan de niveles aumentados de mRNA-CRH y mRNA-AVP.

Las consecuencias de cortos períodos de separación maternal, que implican la ruptura de la interacción madre-recién nacido, están marcadas por la supresión de ciertos sistemas neuroendocrinos y fisiológicos; períodos más prolongados pueden implicar un retraso del crecimiento y del desarrollo conductual. Kunh, CM y Schanberg, SM (1998) han mostrado que la separación maternal antes del destete origina en los cachorros de rata una compleja respuesta bioconductual adaptativa que incluye: a) disminución de la síntesis de la enzima ornitina-decarboxilasa, que es necesaria para el crecimiento celular normal y el desarrollo [esta enzima regula concentración intracelular de las poliaminas (putrescina, espermidina y espermina) que se encuentran en todos los tejidos corporales y que resultan esenciales para el crecimiento y diferenciación de las células]; b) disminución de la síntesis de DNA, índice de la multiplicación celular; c) un patrón anormal de secreción neuroendocrina; y d) la supresión de la respuesta de la célula a la hormona de crecimiento, prolactina e insulina, tres hormonas tróficas mayores.

Este patrón de adaptación a la separación maternal no está relacionado con los cambios de temperatura o de alimentación sino que resulta de la falta de un tipo específico de estimulación táctil del cachorro por parte de la madre. El cerebro, en ausencia del "contacto nutritivo" inicia la supresión de la transcripción de la ornitina decarboxilasa interfiriendo con la capacidad celular para transducir la señal de activación inducida por la hormona que promueve el crecimiento. Algunos estudios indican que la vía endorfinérgica central puede mediar esta acción. El proceso concluye con la regulación a la baja de genes inmediatos tempranos (c-myc y max) que normalmente promueven la síntesis de esta enzima crítica reguladora del crecimiento. Estos estudios de separación maternal a corto plazo no sólo han demostrado que el cuidado materno es un regulador crítico de la fisiología y del desarrollo bioconductual del cachorro sino que hay marcadas similitudes entre este modelo de separación animal y el retraso en el crecimiento y desarrollo observado en niños con el síndrome de privación o en neonatos humanos prematuros privados

del estímulo táctil: recién nacidos prematuros aislados sometidos a estímulos táctiles suplementarios mostraron mayor ganancia de peso y desarrollo conductual así como un significativo realce de la maduración simpatoadrenal.

En ratas, variaciones en el cuidado materno pueden explicar diferencias individuales en la respuesta neuroendocrina al estrés; estos efectos parecen estar mediados por la lengüetada y el cuidado de los cachorros durante los primeros diez días de la vida, de forma que en ratas adultas, bajo estas circunstancias postnatales, se han encontrado menores niveles de ACTH en plasma, disminución de la respuesta de corticosterona al estrés agudo, aumento de la expresión del mRNA del receptor de glucocorticoides en el hipocampo, refuerzo de la sensibilidad del *feedback* de los glucocorticoides y disminución de los niveles de mRNA-CRH en el hipotálamo (Liu, D et al., 1997). Los autores sugieren que la conducta maternal constituiría un "programa" de respuesta del eje HPA al estrés.

En definitiva, los cuidados maternos en la etapa postnatal influirían en el desarrollo del sistema CRH central que regula la expresión de respuestas conductuales, endocrinas y autónomas al estrés a través de la actividad del sistema noradrenérgico.

La importancia del estrés postnatal radica en las repercusiones que se pueden observar en los animales sometidos a estrés en la etapa adulta. Así, Naumenko, EV & Maslova, LN (1985) muestran que la inyección de una solución salina a ratas en la etapa postnatal disminuye la respuesta de corticosterona a estrés emocional en la etapa adulta. Ladd, CO et al. (1996) ponen de manifiesto en ratas adultas sometidas a estrés potnatal, por un lado, un aumento de CRH inmunorreactiva en la eminencia media y en el núcleo parabraquial, y por otro, disminución de receptores CRH en la adenohipófisis con incremento de los mismos en los núcleos del rafe, con alteraciones persistentes de la respuesta conductual al estrés en ratas adultas. Estudios de Biagini, G et al. (1998) ponen de manifiesto que la separación maternal de ratas Sprague-Dawley, durante el período de hiposensibilidad al estrés, refuerza la respuesta adrenocortical a lo novedoso a través de efectos duraderos en la regulación hipocampal del eje HPA, que parecen estar asociados con un aumento de la sensibilidad a estímulos estresantes en el animal adulto. Otro estudio experimental con ratas diseñado para comprobar si la privación materna postnatal periódica (180 minutos diarios durante 3-10 días) originaba cambios prolongados en la conducta emocional y en la actividad del eje HPA del animal adulto, puso de manifiesto: a) alteraciones en la conducta emocional de ratas adultas de ambos sexos (ansiedad incrementada) bajo estímulos estresantes, si bien en grado diferente según el sexo del animal; b) alteraciones en el eje HPA predominantemente en animales macho, aunque dependiendo de la naturaleza del estresor: un estresor emocional originó una respuesta de ACTH, en tanto que un estresor físico no tuvo efecto en el eje HPA

(Wigger, A & Neumann, ID., 1999). Algunos autores (Hilakivi Clarke, LA et al., 1991), basándose en estudios con ratas Wistar, sostienen que la separación maternal de corta duración no causa efectos sostenidos en la conducta de las ratas y que la manipulación postnatal parece inducir mejores habilidades de *coping* frente al estrés.

Respecto a la manipulación postnatal, Meaney, MJ et al. (2000) han puesto de manifiesto en ratas que el estrés de la manipulación, en el período postnatal, aumenta la expresión del receptor de glucocorticoides en el hipocampo y la corteza cerebral y altera la regulación de la síntesis hipotalámica de CRH y de la respuesta del eje HPA al estrés.

Estudios previos de Peters, DA (1988) han mostrado que el estrés maternal modifica el receptor de serotonina en diversas regiones cerebrales de los descendientes adultos y que altera la intensidad de las respuestas conductuales a los agonistas de la serotonina (5-HT). Otro estudio con ratas de Peters, DA (1990) pone de manifiesto que el estrés maternal, combinado con inyecciones diarias de solución salina durante la última semana de la gestación, aumenta los niveles plasmáticos de triptófano libre en la madre sin que se afecte significativamente el nivel de triptófano total. El aumento de este aminoácido se asocia con un incremento significativo de los niveles de 5-HT, de triptófano y de 5-hidroxi-indolacético en el cerebro fetal. Estos niveles aumentados se mantuvieron hasta, por lo menos, 10 días después del nacimiento. Puesto que a la 5-HT se le reconoce un papel en el control del desarrollo neuronal durante el período perinatal, el autor sugiere que el aumento de síntesis de serotonina en el cerebro infantil, inducido por estrés, puede jugar un papel en los mecanismos por los que el estrés prenatal puede alterar la conducta en la etapa adulta.

En líneas generales, los efectos neurobiológicos resultantes de un trauma vital temprano involucran al eje HPA y el sistema CRH, al hipocampo y al sistema noradrenérgico:

1. Diversos estudios han puesto de manifiesto que un evento estresante a edad temprana conduce a cambios persistentes del sistema SNC-CRH que se traducen por una hipersensibilidad del mismo. Así, estudios en roedores han evidenciado que la separación materna temprana originó cambios significativos en el sistema CRH que persistieron en la etapa adulta. Estos cambios consistieron en el incremento del número de neuronas CRH e hiperactividad del eje HPA, tanto basal como en respuesta al estrés en la rata adulta. Un estudio clínico con mujeres que habían sido objeto de abuso infantil puso de manifiesto que al ser sometidas en la etapa adulta a situaciones de estrés psicosocial, las respuestas de ACTH y de la frecuencia cardíaca eran significativamente mayores y persistentes con respecto a mujeres sin historia de abuso; además, las que

padecían depresión mayor presentaban incrementos superiores de cortisol respecto de las mujeres de control y de las que sufrieron abuso pero no estaban afectadas de depresión. Se encontró, asimismo, una correlación positiva entre las respuestas de ACTH y cortisol al estrés, la magnitud del abuso y la severidad de la depresión mayor. Estos hallazgos sugieren que en las mujeres con historia de abuso infantil sexual y/o físico, tienen un sistema de respuesta al estrés persistentemente hipersensible.

2. Estudios con roedores y primates no humanos han mostrado de que el estrés temprano origina neurotoxicidad en el hipocampo, lo que conduce a pérdida neuronal, y disminución de la neurogénesis.

3. El trauma temprano parece tornar hipersensible al sistema noradrenérgico. Monos adultos que han sufrido privación maternal en el período neonatal muestran una hiperactividad del *locus cerúleus* que persiste tras varios meses del evento adverso. Como sabemos, el sistema CRH proyecta al *locus cerúleus*, activándose mutuamente entre ellos y ambos sistemas se vuelven hipersensibles tras un trauma vital temprano. La exposición persistente o repetitiva al estrés en la etapa adulta, hace que estas vías de estrés ya sensibles se vuelvan marcadamente hiperactivas, conduciendo a un incremento persistente en el CRH y en la secreción de cortisol, lo que origina cambios en los receptores de GC, configurándose así la base para el desarrollo de trastornos de humor y de ansiedad. La fuerte evidencia de la interacción entre experiencia vital y una disposición para generar depresión mayor, ha conducido a los investigadores a proponer un modelo de "estrés-diátesis" de los trastornos de humor (ver Capítulo 31).

Estrés maternal y anomalías congénitas

Los sucesos estresantes durante la concepción y el primer trimestre del embarazo pueden aumentar el riesgo de defectos o anomalías congénitas en la descendencia. Algunos estudios así lo manifiestan. Según los resultados de un estudio de Carmichael, SL & Shaw, SM (2000) el riesgo de presentar alteraciones congénitas fue: 1,4 veces mayor para defectos cardiovasculares; 1,5 veces mayor para alteraciones craneales o de la espina dorsal; 1,4 veces mayor para un paladar partido o labio leporino; y 1,3 veces mayor para defectos en las extremidades. Adams, MM et al. (1989) en un estudio caso-control muestran un aumento de riesgo de malformaciones congénitas cardíacas (*troncus arteriosus*, transposición de los grandes vasos y tetralogía de Fallot) derivado del estrés materno relacionado con la pérdida de trabajo, divorcio, separación o muerte de un pariente o amigo íntimo. Hansen, D et al. (1996), aplicando un cuestionario de factores psicológicos y ambientales a 3.021 mujeres, seleccionaron a 70 mujeres que sufrían eventos

estresantes junto a una red social inadecuada. En este grupo, tabaco y estrés fueron factores que influyeron significativamente en el peso del recién nacido y la circunferencia de la cabeza. Los autores sugieren la existencia de un síndrome fetal de estrés con efectos adversos en el desarrollo fetal incluyendo un deficiente desarrollo del cerebro. Nimby, GT et al. (1999) encuentran que mujeres que habían tenido hijos con malformaciones congénitas habían sufrido un estrés significativamente más intenso antes de la identificación de la malformación.

Diversos grupos de investigadores han analizado la influencia de los factores psicosociales en el desarrollo de malformaciones congénitas, en particular de los derivados de la cresta y del tubo neural. Hansen, D et al. (2000) pusieron de manifiesto que las mujeres que sufren estrés emocional severo durante el embarazo pueden tener hijos con malformaciones congénitas derivadas, especialmente, de la cresta neural. [*Las malformaciones congénitas derivadas de la cresta neural son el paladar hendido, el labio leporino y diversos defectos cardíacos. Los defectos del tubo neural (DTN) se producen cuando no se completa de forma correcta o adecuada el proceso de neurulación (proceso de formación del tubo neural) en la etapa de desarrollo embrionario y afectan al cerebro, al cordón espinal y/o las membranas que protegen los órganos. Las lesiones resultantes son anencefalia (40% de los DTN), espina bífida (50% de los DTN) y otros defectos menos frecuentes como el encefalocele (10% de los DTN). La anencefalia consiste en cerebros subdesarrollados y cráneos incompletos. El encefalocele consiste en una apertura del cráneo a través de la cual hay una protuberancia del tejido cerebral. La mayoría no sobreviven y los que lo hacen es porque se les ha practicado cirugía correctiva postnatal. La espina bífida es una condición congénita de la columna vertebral que tiene lugar cuando el tubo neural no se fusiona en algún punto a lo largo de la extensión. Puede ser un defecto muy leve que no ocasione problemas o bien ser una condición muy severa y conducir a parálisis muscular, pérdida de sensibilidad y falta de control de esfínteres. Existen tres tipos: 1. Espina bífida oculta consistente en una apertura en uno o más huesos de la columna vertebral que no causa daño alguno a la médula espinal. 2. Meningocele, en que la meninges escapa al exterior por la apertura de la columna vertebral, formando una bolsa de tamaño variable que está expuesta al exterior y que contiene principalmente meninges y fluido y hasta raíces nerviosas. 3. La forma más severa es el mielomeningocele, consistente en una protuberancia de los nervios vertebrales de la médula a través de una apertura en la columna vertebral y sin capa protectora de la piel. El L.C.R. puede salir al exterior y ocasionar un grave problema de infección. Suele ocurrir en la parte inferior de la columna vertebral originando problemas de control de la vejiga e intestinos. El tejido nervioso así como la meninges y el hueso pueden resultar afectados también; el saco meníngeo contiene una médula espinal malformada].*

Cuando compararon el número de hijos nacidos con defectos congénitos de 3.560 mujeres que sufrieron alguna situación de estrés emocional importante antes o durante la gestación (como la muerte, esperada o inesperada, de la pareja o de un hijo o como el ingreso, por primera vez, por enfermedad grave, como el cáncer, de un familiar) con los nacidos de 20.299 mujeres no expuestas a situaciones similares, se puso de manifiesto que mientras el número de defectos congénitos en el grupo de mujeres no expuestas a estrés fue de cuarenta y dos, éste se elevó a ciento treinta y uno entre las que sufrieron estrés. El riesgo era aún mayor cuando el estrés emocional durante el embarazo obedecía a la muerte inesperada de un niño y se producía en el primer trimestre de la gestación.

Por otra parte, Suárez, L et al. (2003) investigaron los efectos del estrés psicológico en el desarrollo de defectos del tubo neural, comparando un grupo de 184 mujeres habitantes de uno de los condados de Texas fronterizos con Méjico que habían tenido niños con DTN entre 1995 y 2000 con otro grupo de 225 mujeres con descendencia normal. El estrés materno fue valorado contabilizando el número de cambios de trabajo, los movimientos residenciales y sucesos perjudiciales ocurridos un año antes de la concepción; el soporte social fue, asimismo, valorado. En las madres que habían experimentado uno o más sucesos estresantes durante el año anterior a la concepción el riesgo de DTN fue significativamente mayor que el de las madres sin estas circunstancias. También se encontró una relación entre riesgo de DTN y bajo apoyo social. Es decir, en el grupo de población estudiado la incidencia de eventos estresantes se asoció con un riesgo mayor de DTN.

En resumen, estos resultados apoyan la hipótesis de que el estrés emocional durante el embarazo puede ser un factor de riesgo de malformaciones congénitas de la cresta y del tubo neural.

El uso sistémico de corticoides durante el embarazo, que puede remedar de alguna manera los efectos del estrés, ha demostrado influir en el desarrollo de malformaciones congénitas. Rodríguez-Pinilla, E & Martínez-Frías, ML (1998), en un estudio caso-control, ponen de manifiesto que el uso sistémico de corticoides durante el primer trimestre de la gestación aumenta el riesgo de labio leporino con o sin paladar hendido en los recién nacidos; y a la misma conclusión llegan Carmichael, SL y Shaw, GM (1999) al analizar los efectos del tratamiento con corticoides un mes antes de la concepción y durante el primer trimestre. Estos datos sugieren que los glucocorticoides inducidos por estrés pueden mediar en el desarrollo de las malformaciones congénitas.

Williamson, HA et al. (1989) estudiaron 513 mujeres con objeto de determinar la relación entre eventos estresantes ocurridos del 2º al 3º trimestre de gestación y las complicaciones neonatales, encontrando una proporción significativamente mayor

de fallecimientos neonatales, ingresos en UCI del neonato, menor peso al nacer y menor puntuación en el *test de Apgar* respecto de mujeres en las que no se habían producido cambios de vida durante el período considerado. Curiosamente, los cambios existentes durante las semanas 20 y 34 no se asociaron individualmente con dichas complicaciones.

Estrés y aborto espontáneo

Los sucesos negativos recientes de la vida pueden jugar un papel en el desencadenamiento del aborto espontáneo. Ciento noventa y dos mujeres de edades comprendidas entre los 18 y los 42 años que visitaron un centro médico después de haber tenido abortos espontáneos fueron entrevistadas sobre los eventos positivos y negativos que habían ocurrido en los 4-5 meses que precedieron al aborto y fueron divididas en dos grupos basándose en la estructura cromosómica: I) grupo de mujeres cromosómicamente normales (n = 111) y II) grupo de mujeres cromosómicamente anormales (n = 81). El 70% de las mujeres del primer grupo y el 52% de las del segundo grupo informaron haber tenido uno o más eventos negativos de vida en los meses precedentes a la pérdida. Hecho el correspondiente ajuste respecto al consumo de tabaco, ingesta de cafeína y consumo de alcohol, los resultados no mostraron alteración alguna. Este estudio sugiere un cierto protagonismo de los eventos negativos en el desencadenamiento de abortos espontáneos (Neugebauer, R et al., 1996).

El mecanismo desencadenante propuesto es, por un lado, el aumento de la liberación por parte de la decidua de citocinas como el TNF-α y, por otro, la disminución del TGF-β2 (factor de transformación del crecimiento, que tiene efectos antiproliferantes sobre numerosos tipos celulares y que puede suprimir las reacciones inflamatorias mediadas por la respuesta inmunitaria, por lo que está relacionado con la actividad inmunosupresora). La sustancia P (SP) liberada por los nervios en el endometrio/decidua puede ser un importante neurotransmisor en esta vía. Un estudio con ratones (Markert, UR et al., 1997) muestra que las células cebadas uterinas se activan como se pone en evidencia por la degranulación que experimentan dichas células cuando ratones preñados son sometidos a estrés. De esta forma, las células cebadas podrían ser el eslabón celular entre la SP y el aumento en la decidua del TNF-α que lleva al aborto.

Milad, MP et al. (1998) en una investigación llevada a cabo con 40 mujeres sometidas a fertilización *in vitro*, que constituye una situación psicológicamente estresante, no encuentran que altos niveles de estrés/ansiedad conduzcan a un resultado adverso del embarazo. Tanto las mujeres que llegaron a término (n = 22) como las dieciocho que presentaron un embarazo adverso (aborto o pérdida antes

de las 20 semanas de gestación) tenían altos niveles de estrés, pero sin diferencias entre los grupos. Tampoco se encontraron diferencias en los marcadores hormonales de estrés (Milad, MP et al., 1998).

Otros autores han encontrado una relación entre los eventos estresantes de la vida y el aborto espontáneo a las once semanas (Boyles, SH et al., 2000). También se ha señalado una mayor incidencia de aborto espontáneo en Irak, Kuwait y en el reino de Bahrain tras la guerra del Golfo de 1991 cuyas causas no han sido determinadas, habiéndose barajado diversas hipótesis como las posibles intoxicaciones transmitidas por los alimentos, el vertido de petróleo, la polución atmosférica derivada de la combustión del petróleo de los campos petrolíferos incendiados o el estrés y/o la ansiedad causados por la guerra (Rajab, KE et al., 2000).

Un estudio reciente de Nepomnaschy, PA et al. (2006) pone de manifiesto que las mujeres que sufren de estrés durante las tres primeras semanas del embarazo tienen un riesgo tres veces superior de sufrir un aborto espontáneo. Los autores estudiaron en 61 mujeres residentes de una zona rural de Guatemala, con características similares en lo referente a etnia, nivel cultural y estilo de vida, la posible asociación entre el aborto y los niveles de cortisol urinario maternal durante las tres primeras semanas posteriores a la concepción.. Durante 12 meses llevaron a cabo controles de cortisol en orina tres veces por semana que se compararon con los obtenidos antes del embarazo. Se produjeron 22 gestaciones de las que nueve llegaron a término y en 13 se produjo un aborto espontáneo. En general, éste ocurrió a lo largo de las tres primeras semanas del embarazo en el 90% de las mujeres que presentaron niveles elevados de cortisol relacionados con situaciones de estrés. Únicamente el 33% de las mujeres con niveles normales de cortisol sufrieron aborto. Los autores sugieren, como posible explicación de este hallazgo, que el organismo de la embarazada podría interpretar la elevación del cortisol como una señal endógena de riesgo para la madre, lo que pondría en marcha el mecanismo del aborto.

Estrés y *sex ratio*

La *sex ratio* indica la relación entre el número de varones y el número de mujeres (*Sex Ratio* = hombre/mujeres x 100). Normalmente las mujeres son poco más del 50% de la población. Una población con más del 50% de varones se dice que tiene un alto índice de masculinidad. Una población con más del 55% de mujeres tiene un alto índice de feminidad.

Se ha hipotetizado con la idea de que el sexo en el momento del nacimiento es controlado parcialmente por los niveles hormonales de ambos padres en el momento de la concepción (James, WH., 1996).

El estrés ha sido implicado como un factor capaz de influir en la *sex ratio*. Diversos estudios analizan los efectos de situaciones estresantes diversas, entre las que se incluyen catástrofes naturales y conflictos bélicos, en la *sex ratio*. La exposición a atmósferas contaminadas por humos industriales en Londres en 1952 y las inundaciones en Brisbane en 1965 se asociaron con una disminución de la *sex ratio* en la descendencia concebida en el momento de la exposición a los episodios estresantes (Lyster, WR., 1974). Fukuda, M et al. (1998) investigaron la posible asociación entre el terremoto de KOBE (enero de 1995) y la *sex ratio* entre los nacidos con posterioridad al mismo. Una significativa reducción de la *sex ratio* se observó nueve meses después del seísmo en comparación con el índice correspondiente al período comprendido entre enero de 1993 y enero de 1996. De forma simultánea se observó una disminución de la fertilidad de alrededor del 6% respecto de los resultados del mes de octubre de los dos años previos y de la motilidad del esperma un mes después del terremoto con recuperación entre dos y nueves meses después. Es decir, el estrés psicológico agudo que implica una catástrofe natural puede ser la causa de la baja *sex ratio* nueve meses después. Los autores especularon con la hipótesis de que los cambios en la *sex ratio* pueden ser debidos al estrés agudo y a la disminución de la motilidad del esperma. Hansen, D et al. (1999) llevaron a cabo un estudio en Dinamarca para analizar la relación entre eventos estresantes severos antes y durante el período de la periconcepción y la *sex ratio*. Como eventos estresantes fueron considerados los derivados de la muerte o ingreso en hospital por cáncer o IAM del cónyuge o de un hijo. Los resultados mostraron que la *sex ratio* fue del 49% en el grupo expuesto y del 51,2% para el grupo control; es decir, los sucesos estresantes importantes pueden disminuir la *sex ratio* especialmente en los momentos de la concepción. Este estudio sugiere que el estrés psicológico relacionado con eventos importantes de la vida puede alterar la *sex ratio* bien por cambios en la actividad sexual, bien por cambios hormonales en el momento de la concepción, o por reducción de la calidad del semen o un aumento de la proporción de aborto de varones. Branco, Z et al (2002) investigaron los efectos del estrés psicológico ocasionado por la guerra en Eslovenia que tuvo lugar entre el 26 de junio y el 7 de julio de 1991. Se comparó la *sex ratio* de 4.966 nacimientos en la población general de Eslovenia y de 1565 nacimientos en la capital Ljubljana entre enero y marzo de 1992 con la sex ratio del mismo período de los años 1991 y 1993. Se observó una disminución significativa de dicho índice en los nacimientos habidos en la población general de Eslovenia en 1992 en comparación con los habidos en 1991. En la capital, el descenso de la *sex ratio* en 1992 fue más pronunciado. También se observó una disminución de la motilidad del esperma de un 56% a un 52%. Es decir, el estrés psicológico agudo del corto período de guerra en Eslovenia se tradujo por una disminución de la *sex ratio* en los nacimientos habidos entre los seis meses y los nueve

meses posteriores; los autores sugieren que los cambios negativos en la motilidad del esperma pudieran estar involucrados en este efecto. Finalmente, Catalano, RA. (2003) comparó la *sex ratio* en las dos Alemanias durante el período comprendido entre los años 1946 y 1991 poniendo de manifiesto que dicho índice fue inferior en Alemania Oriental en 1991, año en el que tuvo lugar el derrumbamiento de su economía.

V. Lactación en situaciones de estrés

Como sabemos, la leche se produce en las células alveolares de las glándulas mamarias. Todos los productos que componen la leche se liberan por exocitosis al lumen alveolar, donde quedan almacenadas hasta que se produce la eyección por la acción de la oxitocina, que da lugar a la contracción de las células mioepiteliales que recubren los alvéolos, produciendo el aumento de presión intramamaria y la correspondiente salida de la leche desde alvéolos y conductos.

La prolactina (PRL) regula la secreción de leche actuando sobre receptores localizados en la membrana de las células secretoras alveolares de las glándulas. El nivel de PRL en suero aumenta a medida que progresa el embarazo y alcanza los niveles máximos en el momento del parto; no obstante, pese a este aumento progresivo de PRL, aparentemente por la acción de la concentración crecientes de estrógenos de origen placentario, la secreción de leche está inhibida por la acción directa de la progesterona sobre las glándulas mamarias.

La iniciación de la secreción de leche muestra una estrecha relación con los niveles incrementados de PRL inducidos por el estímulo de la succión. En este mecanismo, la oxitocina parece jugar un importante papel. Las terminaciones nerviosas sensoriales localizadas en las areolas y los pezones de las mamas son estimuladas por la succión, estímulos que son conducidos a la neurohipófisis. Mecanismos involucrados en una pobre respuesta de la PRL a la succión son:

a) Estímulos insuficientes de la succión de los pezones debido a un tamaño relativamente pequeño de los pezones.
b) A la inhibición de la liberación de oxitocina por ansiedad o miedo.

Estudios experimentales han puesto de manifiesto que el estrés puede alterar la secreción de leche, si bien no todos los estímulos estresantes tienen el mismo efecto. Así, la aplicación de un estímulo sonoro o doloroso no afectó a la secreción de leche, mientras que el refrenamiento disminuyó la secreción de leche y una situación novedosa condujo a su supresión (Lau, C., 1992).

Según se ha demostrado, el número de descargas pulsátiles de oxitocina en madres en período de lactación disminuye significativamente por el estrés psicológico inducido por un cálculo mental (Aono, T., 1990).

Otro estudio llevado a cabo por Hillervik Lindquist, C (1991) en que se analizó la incidencia, causas y consecuencias de una insuficiente y transitoria secreción de leche, ha mostrado que la principal causa de insuficiencia de leche en madres con una segunda experiencia materna, es la perturbación emocional (ansiedad, estrés o incomodidad).

Chen, DC et al., (1998) informan que ser primípara, presentar un parto prolongado, el estrés de la madre y el feto durante el parto y el aumento de la concentración de glucosa en el cordón, son factores de riesgo para un retraso de la lactogénesis.

La lactación parece suprimir una variedad de respuestas fisiológicas al estrés, según han puesto de manifiesto estudios con ratas (Neumann, ID et al., 1998). A este respecto, Altemus, M et al. (1995) han encontrado en un estudio con diez mujeres en período de lactación que un estrés físico atenúa la respuesta de ACTH, cortisol y glucosa, lo que indica que los sistemas neurohormonales, sensibles al estrés, están refrenados.

VI. Otras manifestaciones

1. Leucorrea psicógena

El estímulo sexual provoca la producción de secreción de las glándulas cervicales y de Bartholino, estando bajo el control de factores emocionales y nerviosos. En la neurosis de angustia el flujo es comparable a la sudoración del miedo. Por ello las situaciones de tensión emocional constituyen un factor de estímulo de la secreción vaginal.

2. Prurito vulvar

El prurito vulvar obedece a múltiples causas (flujo anormal o excesivo, dermatitis de contacto, déficit hormonales, etc) y entre estos hay que considerar también los factores psicógenos. Situaciones de tensión emocional como pueden ser, por ejemplo, el miedo a un embarazo o a contraer una enfermedad venérea, tras una relación sexual ocasional, se pueden traducir por ansiedad y sentimientos de culpabilidad que pueden propiciar la presentación de esta sintomatología; por otra

parte las molestias derivadas de este síntoma que lógicamente suscitan el rascado, muchas veces imposible de poder llevarlo a cabo en diversos momentos del día por razones obvias, constituye en sí mismo un factor de estrés adicional.

3. Menopausia

Entre los síntomas más frecuentes de la menopausia figuran las "oleadas de calor" o inestabilidad vasomotora, que es valorada de diversa forma por unas y por otras mujeres; así, puede ser considerada como una molestia menor o ser un síntoma muy desagradable que de alguna manera interfiere en la vida normal de la mujer. La mujer más delgada tiende a experimentar oleadas de calor con más frecuencia y severidad que las que presentan mayor panículo adiposo probablemente por la capacidad del tejido adiposo de transformar androstenodiona a estradiol y estrona. La etiología de este síntoma, en el estado de niveles decrecientes de estrógenos, se relaciona con el reajuste a la baja del mecanismo de termorregulación del hipotálamo, probablemente por acción de la noradrenalina que normalmente es modulada por los estrógenos. El organismo intenta disipar calor mediante vasodilatación, causa de la sensación de oleada de calor. Diversos estímulos externos, como la cafeína, el alcohol y ambientes con temperaturas altas y estímulos internos, como ansiedad y estrés, pueden actuar como agentes desencadenantes. Se ha sugerido la posibilidad de que "los sofocos" en las mujeres menopáusicas sometidas a estrés puedan ser debidos al hecho de que las mismas, bajo dichas circunstancias, pueden ser más conscientes de los cambios fisiológicos asociados con dicha sintomatología y, por consiguiente, informar de dicho malestar. En un estudio con mujeres menopáusicas sometidas a estrés de laboratorio se registraron, objetivamente, más rubores durante las sesiones de estrés que con las sesiones de no-estrés (Swartzman, LC et al., 1990). La manipulación del estrés, no obstante, no afectó a la propensión a informar de los rubores. Estos resultados sugieren, en contra de la opinión más arriba expresada, que la asociación observada entre las oleadas de calor manifestadas y el estrés no es debida a la propensión a informar, bajo condiciones de estrés, de dichos cambios sintomáticos.

Se ha señalado que los factores más relevantes que influyen en la calidad de vida de una mujer durante la transición menopáusica parecen ser la salud física y emocional, su situación social, sus creencias sobre la menopausia y su experiencia de sucesos estresantes de vida (en particular pérdida muy sensible y separación). Las mujeres menopáusicas que buscan ayuda médica para los problemas de menopausia tienden a informar de más problemas físicos y psicológicos, en general, teniendo más probabilidades de estar bajo situaciones de estrés y de sostener creencias particulares sobre la menopausia.

Un estudio con mujeres climatéricas que precisaron atención médica para tratar los sintomatología que presentaban muestra que éstas, en comparación con otro grupo de mujeres menopáusicas utilizado como grupo control, tenían mayor puntuación en síntomas pese a experimentar el mismo número de sucesos indeseables que las segundas y más propensión a un mecanismo de *coping* de evitación; la severidad de los síntomas climatéricos correlacionó positivamente con el número de sucesos indeseables y con el grado de *coping* de evitación, en tanto que la correlación fue negativa respecto a un *coping* de tipo agresivo. Los autores sugieren, pues, que la vulnerabilidad al estrés contribuye a empeorar los síntomas climatéricos que son causados por estrés (Igarashi, M et al., 2000).

La respuesta cardiovascular al estrés es más acusada en las mujeres menopáusicas. Diversos estudios realizados en este sentido han puesto de manifiesto que los niveles de presión arterial sistólica y diastólica inducidos por estrés, son mayores en mujeres menopáusicas que en premenopáusicas y varones de mediana edad. La aplicación de estrés en el laboratorio, tras la administración a mujeres menopáusicas de un placebo, de estrógenos y de progesterona, ha puesto de manifiesto, asimismo, un mayor incremento de la presión sistólica y de adrenalina en los casos en que se administró placebo (Del Río, G et al., 1998). Estos efectos pueden contribuir al riesgo aumentado de morbididad y mortalidad cardiovascular después de la menopausia. La presencia de sofocos en la menopausia parece ser un factor de riesgo de mayor reactividad cardiovascular al estrés que las mujeres que no los presentan o que las mujeres fértiles (Leal Hernández, M et al., 2002). Sin embargo, investigaciones realizadas con mujeres en el período de perimenopausia (Komesaroff, PA et al., 1999), han mostrado que tanto la respuesta cardiovascular (presión arterial sistólica y diastólica) como la respuesta de las hormonas de estrés (catecolaminas y cortisol) al estrés psicológico se atenúan con la administración de estrógenos. El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) parece disminuir la reactividad cardiovascular con más intensidad en las mujeres menopáusicas que presentan sofocos (Leal Hernández, M et al., 2002). Esto sugiere que la administración de estrógenos, en este período, puede tener efectos beneficiosos en la prevención de la pérdida de masa ósea y en la protección contra el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El mecanismo de la respuesta exagerada de la presión sanguínea al estrés en la menopausia no está claro. Un estudio con mujeres menopáusicas normotensas ha mostrado que la vasoconstricción inducida por administración de NA es superior a la que tiene lugar en mujeres premenopáusicas o que siguen tratamiento con estrógenos. La administración a las primeras de un estrógeno atenúa significativamente la vasoconstricción inducida por NA. Parece, por tanto, que el aumento de vasoconstricción inducido por la noradrenalina y la pérdida de vasodilatación mediada por los estrógenos puede contribuir al aumento de respuesta de la presión sanguínea al estrés en las mujeres postmenopáusicas sin terapia de sustitución hormonal (Sung, BH et al., 1999).

El estrés puede influir en la edad de presentación de la menopausia, si bien parecen existir otras variables asociadas como raza, características de los ciclos menstruales previos, consumo de tabaco y encontrarse sometidas a dieta alimentaria. En un estudio prospectivo realizado con 185 mujeres americanas se encontró que las fumadoras, con ciclos menstruales irregulares hacia los cuarenta años de edad y que estaban sometidas a dieta tenían mayor probabilidad de desarrollar menopausia a edad más temprana que sus contemporáneas; el estrés psicosocial fue predictivo de menopausia a una media de edad inferior en mujeres afro-americanas, habiéndose sugerido que las mismas podrían tener un "reloj biológico" diferente al de las mujeres blancas, especialmente bajo estrés, o bien a que experimentan más estrés y de mayor duración (Bromberger, JT et al., 1997).

4. Galactorrea

La galactorrea es causada principalmente por hiperprolactinemia, definida por unos valores de prolactina basal superiores a 15 ng/ml. También se conoce la existencia de la hiperprolactinemia oculta, síndrome de hiperprolactinemia que muestra niveles basales inferiores a 15 ng/ml pero con una respuesta excesiva de prolactina a la estimulación de su secreción como la TRH. Mujeres con hiperprolactinemia oculta muestran una respuesta de incremento de prolactinemia temporal e intermitente a diversos estímulos como estrés y sueño, produciendo galactorrea, perturbaciones menstruales o esterilidad.

5. Preeclampsia

El estrés parece aumentar el riesgo de preeclampsia. En un estudio destinado a determinar si el estrés en el trabajo produce riesgo aumentado de preeclampsia, se compararon 110 nulíparas caucasianas y afro-americanas que tenían preeclampsia con 115 controles nulíparas sanas (Klonoff Cohen, JS et al., 1996). Se utilizaron puntuaciones de estrés laboral según el esquema de estrés ocupacional de Karaseck. Las mujeres empleadas en trabajos de alto estrés (altas demandas psicológicas, baja libertad de decisión) tenían un riesgo 3.1 veces superior de presentar preeclampsia; además las mujeres trabajadoras tenían un riesgo 2.3 veces mayor de desarrollar preeclampsia comparado con mujeres no trabajadoras. Este estudio sugiere, pues, que el estrés psicosocial relacionado con el trabajo aumenta el riesgo de preeclampsia.

Otro estudio con una cohorte de 717 mujeres analizó la asociación entre trabajo e hipertensión inducida por el embarazo (Landsbergis, PA et al., 1996). Se encontró

una asociación entre las características estresantes del trabajo e hipertensión gestacional. En las mujeres con actividades laborales de baja posición, la hipertensión gestacional se asoció con la baja libertad de decisión y la baja complejidad de los trabajos. En las mujeres con trabajos de alta cualificación se asoció, en cambio, con presión en el trabajo/bajo control.

6. Dolor pélvico crónico

Son numerosas las causas orgánicas que pueden generar dolor pélvico crónico (DPC) en la mujer. Pero en muchas pacientes el diagnóstico laparoscópico no muestra alteraciones que lo justifiquen mientras que, por el contrario, los estudios psicológicos muestran una alta incidencia de psicopatología y una prevalencia incrementada de estrés crónico y sucesos traumáticos, como abuso físico o sexual, que hacen pensar en una relación entre el dolor pélvico crónico y el síndrome de estrés postraumático (PTSD). Un estudio con 16 pacientes afectadas de dolor pélvico crónico mostró una alta incidencia de experiencias de abuso y de PTSD así como mayor número de sucesos importantes de la vida; la magnitud media de la depresión estaba dentro del rango normal. Las determinaciones endocrinológicas mostraron una disminución del cortisol en saliva a la estimulación con CRH y un refuerzo de la supresión por dexametasona, con niveles de cortisol en saliva normales o bajos o normales y ACTH plasmático normal, similares, por otra parte a los hallados en otros pacientes con trastornos relacionados con el estrés (Heim, C et al., 1998). En otro estudio con diez pacientes con DPC asociado a adherencias pelvianas se encontró un mayor predominio de abuso sexual y físico respecto al grupo control, aunque sin significación estadística, y un número significativamente mayor de sucesos importantes de la vida. Las determinaciones hormonales fueron similares a las descritas anteriormente. Los autores sugieren que el estrés y los cambios neuroendocrinos pueden contribuir también a la fisiopatología del DCP con alteraciones orgánicas manifiestas (Heim, C et al., 1999). Otros autores ponen de manifiesto que las mujeres con dolor pélvico crónico tienen mayor probabilidad de presentar un trastorno disociativo como estrategia de *coping* (Walker, EA e t al., 1992).

7. Mastopatía cíclica

La mastopatía cíclica es la afección más comúnmente observada en la mama de la mujer durante su madurez sexual. Es un proceso relacionado con la actividad hormonal de la mujer que cursa, desde el punto de vista sintomático, con dolor y/o nodularidad y/o induración de forma variable y carácter cíclico. Desde el punto de vista histológico existen cambios tanto en el parénquima como en el estroma

mamario. Dentro de la mastopatía cíclica hay que distinguir la mastodinia (displasia fibrosa), la adenosis (displasia fibroepitelial) y la enfermedad fibroquística (displasia fibroquística) que no son enfermedades distintas sino estadios evolutivos de un mismo proceso. En su etiología hay que considerar factores biológicos o genéticos que predisponen a la mama a desarrollar la mastopatía cuando actúan factores endocrinos o no endocrinos. Entre los factores endocrinos hay que destacar el desequilibrio estrógeno-progesterona, con predominio estrogénico (hiperestronismo relativo). Alteraciones de la concentración de las proteínas transportadoras de hormonas (globulina transportadora de la hormona sexual - SHGB, para los estrógenos y albúmina y transcortina, para la progesterona), del metabolismo (obesidad) o de los receptores hormonales pueden jugar un papel en el desarrollo de los desequilibrios hormonales.

Factores psiconeuroendocrinos, como la prolactina y el estrés, también pueden jugar un papel etiológico. Como es conocido, la prolactina es una hormona implicada en la fisiología de la mama teniendo como función principal en la mujer estimular y mantener la lactancia puerperal. Aunque estudios hormonales no han encontrado alteraciones significativas de los niveles de prolactina en un porcentaje alto de mujeres con mastopatía cíclica, la administración de agonistas dopaminérgicos, que ejercen una acción inhibidora sobre la secreción de prolactina, FSH y LH tiene unos efectos relativamente eficaces en el control de la sintomatología originada por la mastopatía. El estrés puede incidir sobre la mastopatía cíclica a través de su acción estimuladora de la secreción de prolactina en efecto mediado por diversos neurotransmisores como catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), endorfinas, encefalinas, SP, serotonina, TRH, histamina, entre otros. La adrenalina estimula la secreción de prolactina a nivel de la hipófisis mientras que la noradrenalina, como la serotonina, lo hace a nivel del hipotálamo. Asimismo, la alteración de la secreción de gonadotrofinas podría alterar el equilibrio estrógenos-progesterona, lo que contribuiría a gravar el cuadro mamario.

8. Síndrome del ovario poliquístico (SOPQ)

El SOPQ es un cuadro de hiperandrogenismo femenino que ocurre en el 4%-10% de las mujeres en edad reproductora que se puede manifestar ya en la pubertad. Se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por obesidad, hirsutismo/androgenización y anovulación/esterilidad y, en muchos casos, hipertensión y resistencia a la insulina. Algunos de estos factores aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular. Desde el punto de vista anatómico existe engrosamiento de la albugínea y múltiples microquistes ováricos de un tamaño inferior a 10 mm de diámetro.

La causa del SOPQ sigue sin ser conocida habiéndose propuesto diversas hipótesis que incluyen factores genéticos hereditarios, una exagerada adrenarquia, la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, una desregulación del generador de pulsos GnRH, un trastornos funcional del eje HC-IGF1 (hormona del crecimiento-factor de crecimiento similar a la insulina) y una disfunción adrenérgica. Respecto a este último factor, estudios de Shoupe, D & Lobo, RA (1984) y Yoshino, K et al. (1990), en sendos estudios con pacientes afectadas de SOPQ, sugieren una alteración del metabolismo de las catecolaminas; Paradisi, R et al. (1988) en otro estudio con 12 pacientes sugieren la existencia de una alteración del metabolismo central de las catecolaminas consistente en una deficiencia de dopamina en el hipotálamo y un exceso de noradrenalina.

Fisiopatología del SOPQ

Los andrógenos, producidos en exceso, son aromatizados a estrógenos en tejidos periféricos como la piel o el tejido adiposo. Este aumento de estrógenos tiene un doble efecto sobre la regulación de FSH y de LH: por un lado, inhiben la secreción hipofisaria de FSH y, por otro, favorecen la producción de LH. Esto tiene como resultado la inhibición del crecimiento folicular y la facilitación de la producción por la teca de andrógenos por la acción de la LH. Esta nueva producción de andrógenos cierra el círculo vicioso (Figura 24.9).

Manifestaciones hormonales

1. Aumento de la producción de andrógenos por los ovarios y suprarrenales. Es decir, existe una masculinización del eje pituitario-ovárico ya que el estímulo con GnRH origina un incremento exagerado de 17-α-hidroxiprogesterona equivalente al obtenido en hombres.

2. En el SOPQ los niveles de estradiol son similares a los encontrados en la fase folicular de un ciclo normal, en tanto que los niveles de estrona están mucho más aumentados. Es decir, la relación estradiol/estrona está invertida, lo que refleja una mayor producción periférica de estrógenos por aromatización extraglandular de androstenediona y testosterona.

3. Los niveles de progesterona están muy disminuidos si bien los de 17-α-hidroxiprogesterona están incrementados siendo su procedencia ovárica y no suprarrenal.

4. La FSH es normal o baja en tanto que la LH está aumentada. La pulsatilidad de la GnRH hipotalámica está aumentada en frecuencia y amplitud, originando mayor secreción de LH y menor de FSH hipofisaria.

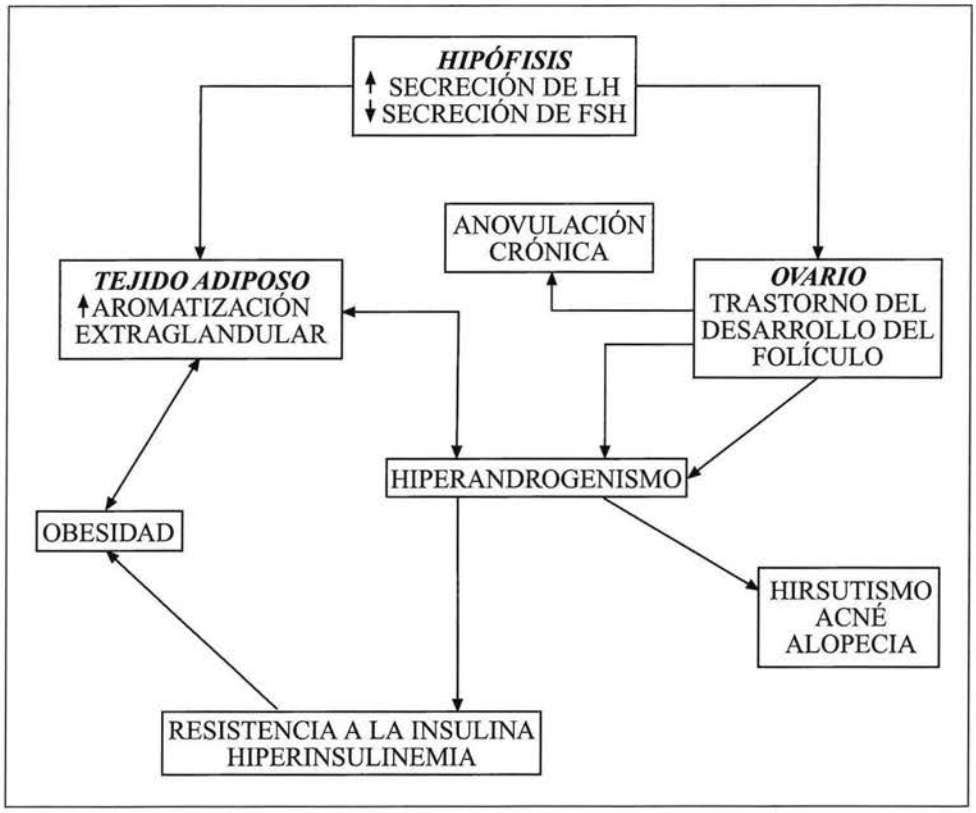


FIGURA 24.9. Fisiopatología del SOPQ.

5. En mujeres con SPOQ, tanto obesas como delgadas, existe una clara relación entre hiperinsulinismo e hiperandrogenia. La hiperinsulinemia causa o exacerba la hiperandrogenemia: los niveles aumentados de insulina en el ovario conducen a un incremento de producción de andrógenos por parte de las células de la teca ovárica. Esta relación constituye un factor que contribuye a la patogénesis o mantenimiento del síndrome.

6. Aumento de prolactina, entre un 20-30% de los casos.

En los últimos años, diversos estudios han implicado al sistema simpático con la génesis del SOPQ. Se cree que la actividad de los nervios simpáticos ováricos está asociada con el desarrollo folicular, con la secreción de esteroides y con la ovulación. Este argumento es apoyado por estudios experimentales que muestran que la supresión permanente del sistema simpático en la etapa neonatal origina un retraso del desarrollo folicular, una respuesta reducida de los esteroides a las

gonadotropinas y una marcada irregularidad del ciclo menstrual (Lara, HE et al., 1990).

Diversos estudios con un modelo experimental de SOPQ obtenido mediante la administración a ratas de valeriato de estradiol ponen de manifiesto la activación del sistema nervioso simpático en el SOPQ. Esta activación es evidenciada por la capacidad incrementada de los nervios terminales ováricos de incorporar y liberar NA, por el incremento del contenido de NA en el ovario y la disminución de receptores β adrenérgicos en los compartimentos ováricos que reciben inervación catecolaminérgica. La estimulación del ovario de ratas con SPOQ mediante isoproterenol y gonadotropinas produjo un marcado incremento de progesterona y de andrógenos sin que la secreción de estrógenos resultara afectada. La transección del nervio ovárico superior, que contiene la mayor de las fibras catecolaminérgicas a las células endocrinas del ovario, originó una drástica reducción de dichos efectos (Barria, A et al., 1993). La activación de los nervios simpáticos ováricos vía nervio ovárico superior precedió el desarrollo de quistes en el ovario y la sección de los mismos produjo la restauración de la ciclicidad y la capacidad ovulatoria (Lara, HE, et al., 1993). Otro estudio posterior muestra que el desarrollo y función de la inervación simpática ovárica depende de la capacidad del ovario de producir factor de crecimiento nervioso (NGF), por lo que la hiperactivación de los nervios simpáticos observado en el SOPQ inducido por el valeriato de estradiol relacionó con la sobreproducción de NGF y su baja afinidad al receptor (Lara, HE et al., 2000). Para Manni, L et al. (2005) el sistema simpático es crucial en la patogénesis del SOPQ inducido por estradiol. En resumen, estos estudios apoyan la noción de que una alteración del control neurogénico del ovario contribuye a la etiología del SPOQ.

Estos hallazgos son importantes en el estudio de la posible relación entre el estrés y el SOPQ y han sido objeto de diversos estudios experimentales con ratas que sugieren un vínculo entre el estrés y el desarrollo de quistes ováricos en efecto mediado por el sistema simpático. Paredes, A et al. (1998) usaron una combinación de frío y de estrés de refrenamiento para inducir un incremento del tono simpático general y de los nervios simpáticos ováricos, en particular. Tres semanas después del inicio del estrés se encontraron: 1) niveles aumentados de NA en el ganglio celíaco; 2) aumento de la liberación de NA en el ovario; 3) recaptación inalterada de NA en el ovario y 4) contenido inalterado de la NA en el ovario. Estos resultados sugieren que la síntesis de NA y su secreción están aumentados durante este período, correlacionando con el aumento de secreción de andrógenos y estradiol, con el desarrollo de folículos prequísticos y con la disminución del índice de ovulación. Al cabo de once semanas, la liberación de NA había retornado a la normalidad mientras que el contenido de NA había aumentado en el ovario, sugiriendo un alto índice mantenido de la síntesis de NA; asimismo, el contenido

ovárico de NPY, la secreción de esteroides, la morfología ovárica y la ovulación habían retornado a la situación basal. En conjunto, estos resultados indican la existencia de un factor extraovárico que puede actuar localmente para controlar la liberación de NA del ovario y apoyan la hipótesis de que el aumento de actividad simpática desempeña un papel en el desarrollo y mantenimiento de los quistes ováricos. Dorfman, M et al. (2003) utilizando un régimen de estrés de frío intermitente, que no afecta a los niveles plasmáticos de corticosterona, encuentran un incremento de NA y de NGF en el ovario al cabo de cuatro semanas junto con una nueva población de folículos con hipertrofia de las células de la teca [Estudios de Dissen, GA et al. (2000) ponen de manifiesto que el NGF está implicado en la proliferación y diferenciación de las células de la teca de los folículos]. Los autores consideran que el incremento de NGF podría ser la respuesta del ovario a un estímulo neural tras un período de estimulación crónica por estrés que conduciría a una hipertrofia de las células de la teca y a una luteinización prematura de los folículos y sugieren que el estrés crónico, a través de la activación simpática mediada por la neurotrofina intraovárica con la participación probable de receptores β adrenérgicos, podría representar un factor etiológico del SOPQ. Esta hipótesis ha encontrado un soporte experimental ya que la estimulación directa in vivo de receptores β adrenérgicos con isoproterenol induce la aparición de quistes foliculares en la rata (Lara, HE et al., 2002).

9. Vaginosis bacteriana (VB)

La vaginosis bacteriana (VB) es un síndrome clínico caracterizado por una secreción vaginal moderada y maloliente. En realidad se trata de una disbacteriosis en la cual disminuye la población de *lactobacillus* productores de H_2O_2 y aumenta la de *Gardnerella vaginalis*, microorganismos anaerobios y de *Mycoplasma hominis*. Es la causa más frecuente de vulvovaginitis en edad reproductiva si bien en la mitad de las mujeres este síndrome es asintomático. En algunas zonas geográficas constituye la causa más frecuente de vulvovaginitis. Afecta al 12% de las mujeres embarazadas y hasta el 30% de las que se someten a interrupción de la gestación.

La *Gardnerella vaginalis* es el microorganismo predominante en la secreción vaginal de las pacientes con VB, encontrándose en un 92-98% de ellas. Dicha bacteria se encuentra también, aunque en menor cantidad, en el 30-40% de mujeres asintomáticas, mientras que solamente el 50% de mujeres con colonización vaginal abundante por este microorganismo presentan VB.

Se considera que *Gardnerella vaginalis* no es la causa exlusiva de la VB, sino que este síndrome supone una sinérgica en la que están implicadas la *gardnerella*,

bacterias anaerobias (varias especies de *bacteroides sp*, *prevotella sp* y distintos *peptococos*) y *Mycoplasma hominis*. Las bacterias anaeróbicas son responsables del característico olor de la VB el cual se debe a varias aminas aromáticas, como trietilamina, putrescina y cadaverina, producidas por ellas.

La prevalencia es muy variable, dependiendo de los diferentes estudios efectuados en distintos medios y poblaciones. Por ejemplo, en EE.UU. representa la vaginitis más frecuente, por delante candidiasis y trichomoniasis, con un rango del 12-32%, mientras que en Europa la prevalencia varía entre un 20% de los países nórdicos y un 4,9% en Italia; en España algunos estudios fijan una prevalencia del 5-7,5% si bien se ha observado una tendencia a disminuir tanto en mujeres gestantes como no gestantes.

Para algunos se trata de una enfermedad de transmisión sexual si bien existe cierta controversia a este respecto.

Los factores de riesgo para desarrollar la infección son enfermedades de transmisión sexual, la promiscuidad sexual y el uso de dispositivos intrauterinos (DIU).

Los síntomas clínicos son aumento del exudado genital que adquiere olor a pescado descompuesto, sequedad, prurito y/o irritación si bien, como ya se ha indicado, en el 50% de los casos no existen síntomas de ningún tipo.

La incidencia de VB es alta entre las mujeres con enfermedad inflamatoria pelviana (EIP) aunque no existe evidencia de que el tratamiento de la VB asintomática reduzca el riesgo de EIP. También se asocia a endometritis y EIP. Durante el embarazo se asocia a aborto (entre las semanas 13 y 15), parto prematuro, rotura prematura de membranas y endometritis puerperal. La VB también se ha asociado a aumento de infecciones de la cúpula vaginal tras la práctica de histerectomía vaginal.

En las mujeres con VB, tanto sintomáticas como asintomáticas, son más frecuentes las infecciones urinarias y las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo la infección por HIV, debido muy probablemente a la alteración de su ecosistema vaginal, el cual en condiciones normales supone un sistema de prevención frente a dichas patologías.

Diversos estudios efectuados con mujeres embarazadas y no embarazadas sugieren una relación entre estrés y vaginitis bacteriana.

Culhane, JF et al. (2001) llevaron a cabo un estudio transversal con 454 mujeres embarazadas de 14 semanas con el fin de analizar la prevalencia de estrés maternal y

de VB. El estrés maternal crónico fue evaluado mediante la Escala de Estrés Percibido de Cohen y la VB mediante la puntuación de Nugent. Del total de participantes, 224 (49%) resultaron VB positivas y 166 con VB negativa. En las mujeres con VB positivo los niveles de estrés crónico eran significativamente mayores que los de las mujeres VB negativas. Aunque variables sociodemográficas (como raza/etnia afro-americana) y conductuales (ducha vaginal, número de compañeros sexuales y uso de drogas ilícitas) también mostraron una relación significativa, el análisis multivariable mediante regresión logística permitió mantener el estrés maternal como un factor de predicción significativo e independiente de VB. Las mujeres en el tercer cuartil (moderado estrés) y en el cuarto cuartil (alto estrés) tenían una probabilidad 2,3 y 2,2 veces mayor, respectivamente, de presentar VB positiva respecto de las mujeres del grupo de bajo estrés (cuartil inferior). Estos resultados muestran que el estrés crónico alto durante el embarazo se asocia con VB, constituyendo un factor de riesgo independiente de otros factores ya establecidos como son los de carácter sociodemográfico y conductual. Otro estudio posterior dirigido por el mismo autor (Culhane, JF et al., 2002) con 2.304 mujeres del centro urbano y con baja renta, embarazadas de 15 semanas, muestra que la exposición al estrés crónico se asoció positivamente con VB si bien se encontraron diferencias raciales significativas en la exposición al estrés (mayor estrés en las mujeres de raza negra respecto de las de raza blanca).

Harville, EW et al. (2005) investigaron si los acontecimientos de la vida, el estrés percibido y la ansiedad se asociaban a un mayor riesgo de vaginosis en una cohorte de 897 mujeres embarazadas. Los resultados mostraron que las mujeres en el cuartil más alto de ansiedad estado, de estrés percibido, de acontecimientos de vida de carácter negativo y de acontecimientos totales de la vida tenían mayor probabilidad de padecer vaginosis bacteriana que las mujeres cuyas puntuaciones de estrés se encontraban en el cuartil más bajo. Realizado el correspondiente ajuste para otras variables como el estado civil, el nivel de educación y la raza se redujo la magnitud de dicha asociación si bien continuó siendo estadísticamente significativa.

Nansel, TR et al. (2006), en un estudio longitudinal a un año con 3.614 mujeres no embarazadas con edades comprendidas entre 15 y 44 años, concluyen que el estrés psicosocial se asocia con una mayor prevalencia de VB y constituye un factor de riesgo independiente, jugando, pues, un papel en la patogénesis de la enfermedad.

10. Endometriosis

La endometriosis es una enfermedad caracterizada por el crecimiento fuera del útero, especialmente en la cavidad abdominal o la superficie de los órganos

abdominales, de placas de tejido endometrial que normalmente se encuentra únicamente en el endometrio. Este tejido endometrial, que crece fuera de su lugar (implante endometrial), a menudo se desarrolla sobre los ovarios y los ligamentos de sostén del útero y responde a las mismas hormonas que el endometrio intrauterino. Los síntomas fundamentales de la endometriosis son el dolor en la parte inferior del abdomen y zona pélvica, las irregularidades menstruales y la infertilidad.

No se conocen sus causas. Una de las teorías más ampliamente aceptada durante mucho tiempo ha sido la de la *menstruación retrógrada*, propuesta hace casi 60 años. Se basa en el desplazamiento de pequeños fragmentos del revestimiento uterino que, al desprenderse durante la menstruación, en lugar de salir con el flujo menstrual a través de la vagina, retroceden hacia las trompas de Falopio en dirección a los ovarios hasta entrar en la cavidad peritoneal. Sin embargo, la menstruación retrógrada es una condición fisiológica común en mujeres con trompas permeables y ocurre en cerca del 90% de las mujeres que menstrúan regularmente, mientras que la endometriosis afecta solo al 10% de las mujeres en edad reproductiva. Por ello se ha sugerido la existencia de una alteración de los mecanismos de defensa por alteración funcional de los macrófagos peritoneales que, en condiciones normales, eliminarían las células endometriales de la cavidad peritoneal (Santanam, N et al., 2002).

Partiendo del hecho de que las pacientes con endometriosis sufren con frecuencia de enfermedades autoinmunes y tiene determinadas similitudes con la artritis reumatoide, la enfermedad de Chron y la psoriasis, como elevados niveles de citocinas, disminución de la apoptosis y alteraciones de las células T y B, algunos autores han propuesto la *teoría inmunológica* según la cual en la endometriosis existiría una deficiencia inmune que daría lugar a una inadecuada remoción de las células endometriales de la cavidad pélvica. Algunas alteraciones inmunes descritas en la endometriosis apoyarían esta hipótesis. Así, se ha informado de cambios en la inmunidad celular (tendencia al aumento de células Th, disminución de la citotoxicidad de las células NK, aumento del número y actividad de los macrófagos con mayor producción de citocinas y factores de crecimiento) y de la inmunidad humoral (alteración de la actividad de las células B e incremento de autoanticuerpos). Entre las citocinas objeto de estudio en la endometriosis destacan el TNF-α, la IL-15 y la IL-6. El TNF-α se encuentra incrementado en el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis y dicho incremento correlaciona con el estadio de la enfermedad (Iwabe, T et al., 2000; Markham, A et al., 2000; Bedaiwy, MA et al., 2002). Arici, A et al. (2003) encuentran niveles aumentados de IL-15 en el fluido peritoneal de pacientes con endometriosis que correlacionaron negativamente con la profundidad de los implantes endometriales y con la fase de la enfermedad, hallazgos que sugieren un posible papel de dicha citocina en la

patogenia de las fases iniciales de la enfermedad. Koga, K et al. (2005) informan de elevados niveles de IL-6 en el fluido peritoneal de un grupo de pacientes con endometriosis en fase avanzada (III/IV) y sugieren que esta citocina puede jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad, iniciando o manteniendo una respuesta inflamatoria en la cavidad peritoneal.

Respecto a la posible relación entre el estrés y la endometriosis no existen evidencias suficientes al respecto. Un estudio con mandriles, diseñado para determinar la incidencia de endometriosis en animales cautivos y salvajes, puso de manifiesto que, tanto desde el punto de vista clínico como laparoscópico con estudio anatomopatológico de las muestras biopsiadas, la endometriosis era más frecuente en los animales cautivos y, de éstos, en los que llevaban más años en cautividad. Entre las posibles causas barajadas por los autores figuran la existencia de ciclos menstruales ininterrumpidos por embarazo en los mandriles cautivos, factores relacionados con la edad o estrés asociado a la cautividad (D' Hooghe, TM et al., 1996). Por otra parte, Lima, AP et al. (2006) han investigado la posible asociación entre endometriosis y los niveles de cortisol y de prolactina en suero y en los fluidos peritoneal y folicular, como parámetros hormonales de estrés, en un grupo de 28 mujeres con el diagnóstico de endometriosis por laparoscopia: 18 en la fase I/II y 10 en la fase III/IV. El grupo de control fueron 21 mujeres sometidas a ligadura de trompas por laparoscopia. Las mujeres con endometriosis mostraron un incremento significativo de los niveles séricos de cortisol y prolactina respecto de las mujeres de control, sin diferencias significativas en los niveles de ambas hormonas en los citados fluidos. Los autores sugieren que el aumento de prolactina y de cortisol, que por otra parte pueden contribuir a la esterilidad relativa asociada a esta enfermedad, junto a la simultánea reducción de actividad de las células NK en mujeres con endometriosis, constituyen un indicio consistente de la probable asociación entre endometriosis y estrés. La disminución de la actividad de las células NK y de los linfocitos T en la cavidad peritoneal podría originar una deficiente eliminación del endometrio ectópico. El aumento de cortisol, pues, a través de su efecto de disminución de la actividad de las células NK y de los linfocitos T podría favorecer el desarrollo de la endometriosis en mujeres con predisposición a la misma, de forma que aquellas con mayores niveles de estrés serían más vulnerables a desarrollar la enfermedad. No obstante, el aumento de cortisol observado en estas pacientes podría ser una consecuencia de la enfermedad en sí misma o incluso ser una manifestación de estrés secundario a la propia enfermedad. Por tanto, estos extremos deben ser objeto de estudio para poder determinar con exactitud los efectos del estrés en el desarrollo y/o mantenimiento de la endometriosis.

CAPÍTULO 25

ESTRÉS Y TRASTORNOS SEXUALES EN EL VARÓN

Disfunción sexual en el hombre

Preliminares fisiológicos. Función sexual normal

La función sexual en el varón se puede considerar estructurada en cinco fases: a) deseo sexual (excitación y libido), b) erección, c) eyaculación, d) orgasmo y, finalmente, e) detumescencia.

Deseo sexual

Puede ser provocado por estímulos diversos (visuales, auditivos, olfatorios, táctiles, recuerdos, fantasías, etc.). El procesamiento por el cerebro de estos estímulos se traduce por el estado motivacional de deseo o apetito que originará la respuesta sexual. ¿Qué áreas están implicadas en este proceso?

- El área preóptica medial (APM) y región anterior hipotalámica adyacente.

Esta zona contiene gran cantidad de receptores de hormonas sexuales. Las lesiones bilaterales de la misma impiden la actividad copulatoria en diversos animales. Desde el punto de vista bioquímico la activación de las neuronas de esta área se traduce por un aumento de la actividad enzimática de la ATPasaNa^+/K^+. Además, presenta una rica inervación que le aporta los neurotransmisores que están provistos del efecto más destacado sobre la función sexual, como son:

– ß-endorfina, procedente del núcleo arqueado, con efecto inhibidor de la función sexual;

– monoaminas procedentes del tronco cerebral: como la dopamina, cuyo aumento está relacionado con el inicio de la cópula;
– serotonina, cuyo incremento se traduce por la eyaculación y por el fenómeno de la saciación sexual;
– GABA;
– acetilcolina;
– prostaglandinas (PGE2).

Actualmente se piensa que esta estructura está esencialmente en relación con la capacidad de realizar la cópula más que con la motivación sexual, es decir, esta zona tendría como misión originar las pautas motoras específicas de copulación en respuesta al deseo o apetito sexual originado en otras estructuras.

Las estructuras implicadas en la motivación sexual son: sistema límbico y núcleo accumbens.

• Sistema límbico: dentro de las estructuras que lo conforman hay que considerar, especialmente, a la amígdala (porción basolateral). Aquí tiene lugar la integración de la información sensorial actual con el recuerdo de experiencias previas para la generación del apetito sexual.
• Núcleo accumbens: recibe, como sabemos, aferencias de la amígdala e hipocampo; proyecta a corteza prefrontal y cingular, con relevo en pálido ventral y tálamo. También recibe proyecciones del tronco cerebral (monoaminérgicas, especialmente de dopamina, procedentes del área tegmental ventral). Este núcleo es considerado como el lugar donde interactúan los sistemas límbico y motor, lo que es esencial para producir respuestas conductuales adecuadas a los estados emocionales, siendo la dopamina un modulador de dichos procesos.

Resumiendo: los mecanismos cerebrales son fundamentales para el desarrollo del apetito sexual y el inicio de su expresión conductual (Figura 25.1).

Erección, eyaculación, orgasmo

La fase de excitación se caracteriza por vasodilatación local que conduce a un aumento del aporte de sangre a pelvis y región genital. Esto se traduce por la erección del pene y el aumento de la secreción prostática; durante esta fase se constata un aumento de AVP.

El orgasmo es el resultado de fenómenos locales: 1) de la contracción del músculo deferente que propulsa los espermatozoides hacia la uretra, 2) de la

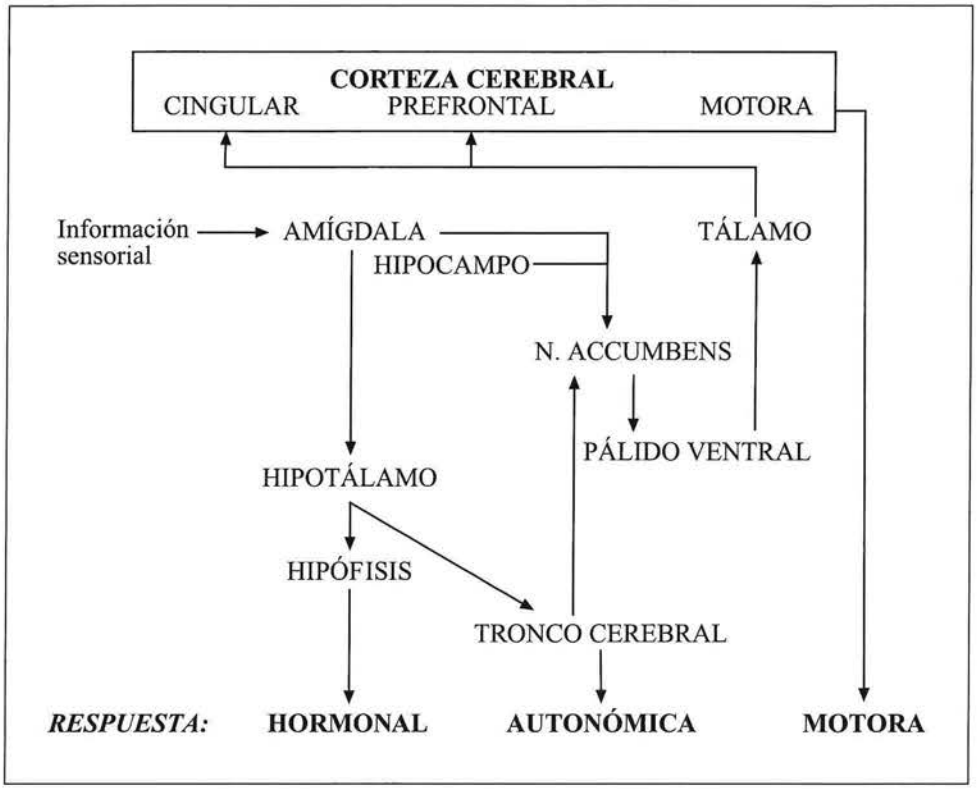


FIGURA 25.1.

contracción rítmica de los músculos estriados del suelo pélvico que hace que el líquido seminal también sea propulsado con fuerza por la uretra, y fenómenos generales y hormonales: taquicardia, aumento de la tensión arterial, taquipnea y aumento de oxitocina, catecolaminas, gonadotropinas, testosterona y prolactina.

Estos fenómenos tienen lugar gracias a la inervación de los distintos órganos implicados, así como a distintos reflejos integrados en la médula espinal.

La inervación de los órganos sexuales corre a cargo del sistema nervioso autónomo a través de las dos divisiones:

1. La rama parasimpática tiene una acción vasodilatadora, por lo que juega un papel primordial en la erección.
2. La rama simpática adquiere protagonismo en el orgasmo (tanto en lo que se refiere a sus efectos locales como generales).

Pero no podemos olvidar la inervación somatosensorial y motora, constituida por las raíces S2-S4 que, a través de los nervios pudendos, recoge la sensibilidad táctil de los genitales externos e inerva los músculos perineales, básicos en el proceso del orgasmo, como hemos indicado.

Entre los neurotransmisores implicados en estos procesos hay que citar:

- noradrenalina
- acetilcolina
- prostaglandinas
- VIP
- sustancia P
- óxido nítrico

Todos ellos tienen diversos efectos sobre el músculo liso del pene.

Los reflejos espinales se producen a dos niveles: a) a nivel S2-S4 (parasimpático) que funciona a través de estímulos mecánicos; b) a nivel T10-L2 (simpático) que funciona a través de estímulos psíquicos (pensamientos, estímulos visuales, etc).

La respuesta coordinada de ambos da lugar a la erección y la eyaculación.

El cerebro modula los reflejos espinales genitales por medio de la serotonina procedente de los núcleos del rafe y núcleo paragigantocelular del bulbo.

Una relación sexual normal precisa de la coexistencia del mantenimiento de los mecanismos fisiológicos (balance hormonal apropiado, mantenimiento del control medular, flujo arterial local adecuado y ausencia de factores que impidan la adecuada expansión de los cuerpos cavernosos), de una adecuada estimulación sexual, de experiencias reforzantes positivas previas y de no presentar una circunstancia que actúe como inhibidora.

Espermatogénesis y esteroidogénesis

El testículo está formado, básicamente, por dos compartimentos con diferente estructura anatómica y funcional: el compartimento intersticial vascularizado, que contiene las células de Leydig que son las encargadas de secretar testosterona (función endocrina androgénica), y el compartimento tubular avascular que contiene las células germinales y las células de Sertoli que constituyen una barrera entre el medio interno y las células germinales, actúan como soporte migratorio y nutricional de las mismas y son además células diana de la FSH. En esta zona tiene lugar la producción de los espermatozoides.

La espermatogénesis es el proceso por el cual la espermatogonia se transforma en un espermatozoide. Las espermatogonias que se encuentran en estado latente en el testículo en el período fetal, aumentan considerablemente en la pubertad, etapa que marca el inicio de la maduración de las espermatogonias para formar espermatozoides. La división mitótica de las espermatogonias da lugar a los espermatocitos primarios, en los que tiene lugar la meiosis mediante la cual se reduce la dotación cromosómica normal a la mitad resultando en los espermatocitos secundarios haploides. Los espermatocitos se dividen por mitosis y se transforman en espermátides. La última fase denominada espermiogénesis se caracteriza por cambios nucleares y citoplasmáticos que conducen a la formación de espermatozoides diferenciados con una estructura flagelar.

La espermiogénesis normal requiere de las células de Sertoli.

La función testicular está regulada fundamentalmente por la hormona luteinizante (LH) y la foliculoestimulante (FSH). La secreción de estas dos hormonas depende, a su vez, de la GnRH procedente de neuronas hipotalámicas, que se une a receptores específicos calcio-dependientes. La producción de GnRH es regulada por catecolaminas, serotonina, aminoácidos y neuropéptidos opioides. Para que exista una espermatogénesis normal es necesaria una secreción normal de FSH y de LH y, consiguientemente, de testosterona.

La LH se une a receptores específicos de la membrana de la célula de Leydig, estimulando la esteroidogénesis testicular (Figura 25.2).

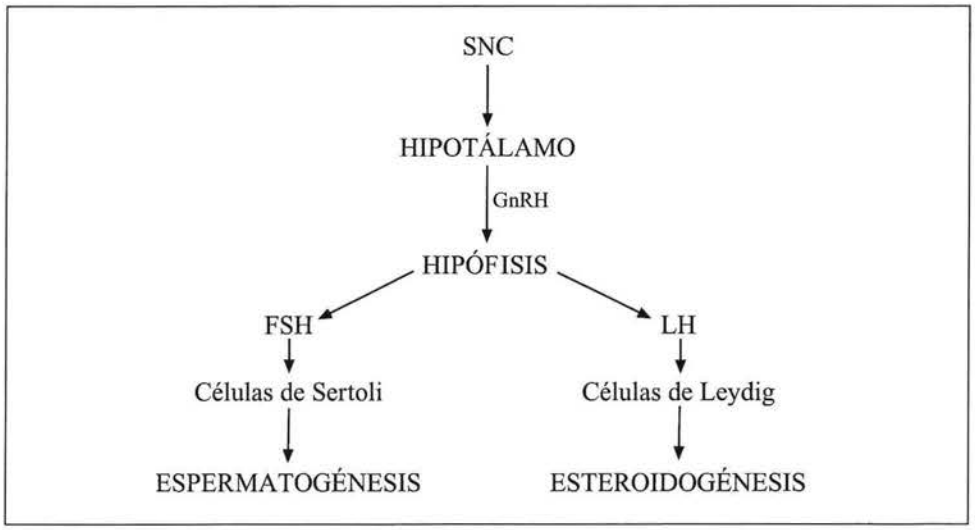


FIGURA 25.2

Los andrógenos más importantes producidos por el testículo son la testosterona, la dihidrotestosterona y la androstenediona. La testosterona se encuentra en grandes cantidades en los túmulos seminíferos unida a la proteína ABP (*androgen bindin protein*) producida por las células de Sertoli bajo la influencia de la propia testosterona y de la FSH. La FSH se une a receptores específicos de las células de Sertoli y de las espermatogonias aumentando la actividad de la adenilciclasa, del AMP cíclico y de la proteincinasa. Todo ello tiene como resultado la producción de diversas proteínas como la ABP, transferrina, inhibina, entre otras, que actúan, a su vez, regulando la producción de espermatozoides o de la FSH o incluso la función de las células de Leydig.

Estudios con ratas *in vivo* e *in vitro* muestran que el estrés produce una regulación a la baja de la esteroidogénesis testicular, en efecto mediado por el óxido nítrico (Kostic, T et al., 1998).

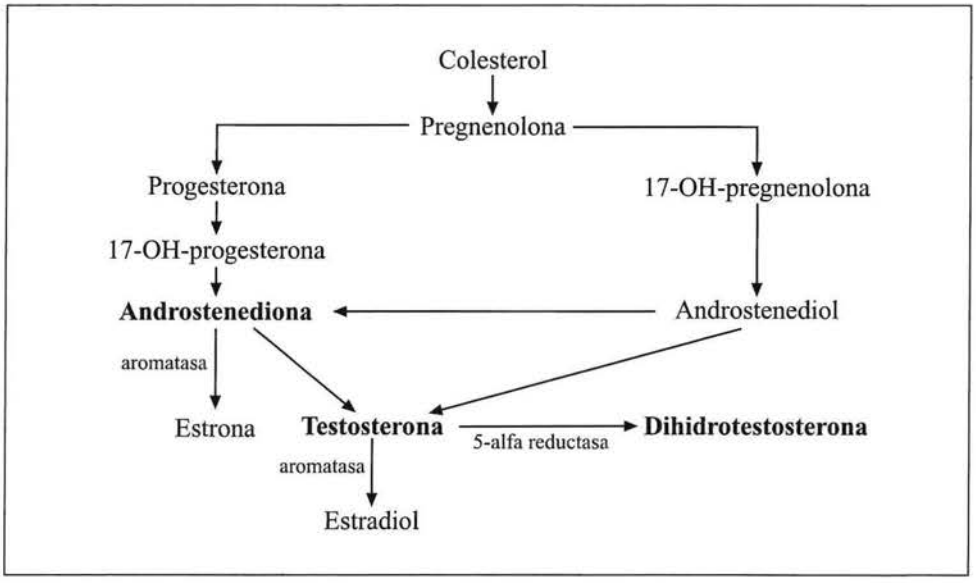


FIGURA 25.3. Esteroidogénesis testicular. La testosterona es necesaria para el desarrollo de los caracteres sexuales internos y externos durante la embriogénesis e indispensable para el progreso de los caracteres sexuales secundarios durante la pubertad y para el mantenimiento de la función y comportamiento sexual del hombre adulto.

Consecuencias del estrés en la esfera sexual masculina

Van a depender del período que consideremos:

- En la etapa fetal pueden producirse alteraciones que repercuten, posteriormente, en el comportamiento reproductor en los adultos. Estudios experimentales con ratas Wistar macho, estresadas prenatalmente, han mostrado: a) una reducción del tamaño del núcleo dimórfico sexual del área preóptica (NDS-APO); ratas macho estresadas prenatalmente sacrificadas a los 20 y 60 días de edad han mostrado reducciones del núcleo dimórfico hasta de un 50% respecto a los controles; y b) que la conducta copulativa de los mismos se encontraba reducida (Anderson, DK et al., 1985). Otros estudios que han investigado la relación entre volumen del NDS-APO, conducta sexual y niveles de testosterona (Anderson, RH et al., 1986) han puesto de manifiesto que ratas macho que han sufrido estrés prenatal muestran una significativa reducción del volumen del NDS-APO, bajos niveles de testosterona y reducida actividad sexual, en comparación con los controles. En la rata, la razón de estas alteraciones puede estribar en el bloqueo, por efecto del estrés prenatal, del aumento de los niveles plasmáticos de testosterona en los fetos macho, consecuencia del aumento de la esteroidogénesis que tiene lugar, en los mismos, entre los días 18º y 19º de la gestación. En la edad adulta, la consecuencia de estas alteraciones puede resultar en alteraciones de la eyaculación (efecto demasculinizante) y propensión a mostrar patrones de conducta sexual de lordosis (efecto feminizante). Sin embargo hay que tener presente que estas modificaciones de la conducta sexual de los animales macho dependen del tipo y la duración del estrés.
- En la etapa prepuberal puede resultar un retraso de la pubertad.
- En la edad adulta: alteraciones de la reproducción e infertilidad.

Insuficiencia sexual masculina

Existen pacientes que se quejan de pérdida de deseo sexual y de erección, ausencia de emisión, de orgasmo y eyaculación precoz. Cuando el trastorno es primario la alteración se presenta en el proceso de producción o liberación de testosterona en el testículo, lo que incrementa la estimulación de gonadotropinas, resultando en un hipogonadismo hipergonadotrópico. En contraste, el hipogonadismo hipogonadotrópico sugiere que la alteración se sitúa en la hipófisis o en el hipotálamo.

El principal eje de la función sexual es el constituido por las hormonas luteinizante (LH) y testosterona. Sin embargo, la hormona de crecimiento (GH) también juega un importante papel. Esta hormona es necesaria para el adulto y no sólo para el niño. Su deficiencia origina fatigabilidad fácil, pérdida de deseo sexual, pérdida de erección y oligo- o azoospermia. Muchos factores ambientales y el estrés pueden afectar a la liberación de LH y GH y por ello alterar la función sexual del varón.

En diversas especies de primates no humanos el estrés psicológico y el social, tanto agudo como crónico, pueden deteriorar la secreción de hormonas reproductoras. Este

deterioro puede ser sutil, cursando con una moderada supresión de secreción hormonal, o más drástica, con una completa supresión que conduce a esterilidad y supresión de la conducta reproductora. Diversos factores como tipo de estrés, magnitud y duración del mismo, percepción de estrés por el individuo, status social, nivel de conducta agresiva concurrente mostrada por el individuo, cambio estacional y nivel previo de actividad del eje reproductor pueden contribuir a la variabilidad de la respuesta de este eje. Durante algunos tipos de estrés, la activación adrenal y del sistema opioide endógeno, el aumento de liberación de prolactina y modificaciones en la sensibilización de la retroalimentación de la hormona esteroidea gonadal parecen desempeñar un papel en la mediación de los efectos conductuales, inducidos por estrés, sobre el eje reproductor. No obstante, no son bien conocidos los mecanismos subyacentes al deterioro del eje reproductor por la mayoría de estresores psicológicos y sociales, y de las diferencias en la susceptibilidad al deterioro del eje reproductor, inducido por estrés, dentro de los propios individuos.

Estudios con ratas macho sometidas a estrés crónico de inmovilización intermitente no han encontrado alteraciones en los niveles séricos de LH basal pero sí han mostrado la abolición de la respuesta de LH cuando, en dichas circunstancias, se aplicaba un estresor agudo; la inhibición de esta respuesta se localizó en la hipófisis. La administración de LHRH normalizó la respuesta de LH (Marti, O et al., 1993). Otros estudios con ratas sometidas a estrés de refrenamiento crónico han mostrado una reducción de la liberación de LHRH hipotalámica lo que conduce, a su vez, a la reducción de LH y FSH. El mecanismo de este efecto parece ser independiente de los opioides (López-Calderón, A et al., 1991).

Otros estudios con ratas macho estresadas prenatalmente han mostrado que en presencia de hembras sexualmente receptivas existe una disminución en la liberación de LH. (Machos estresados prenatalmente muestran, además de la reducción del volumen del área preóptica, disminución de la testosterona circulante y de la conducta sexual). La presencia de hembras sexualmente receptivas constituye un índice de excitación sexual. Estos datos sugieren que la respuesta atenuada a la liberación de LH, inducida normalmente por hembras, está asociada con la conducta sexual masculina característica de ratas macho estresadas prenatalmente (Kinsley, CH et al., 1992).

La conducta sexual en ratas macho se ve alterada por estrés psicológico. La aplicación de estrés psicológico a largo plazo daña la conducta sexual de ratas macho, que se ha achacado a una disminución de la actividad dopaminérgica especialmente en el área preóptica medial, amígdala y sustancia negra. En un estudio con ratas macho, expuestas a estrés de larga duración, se midieron la dopamina y sus metabolitos, ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido homovanílico (AHV), en diversas áreas cerebrales: área preóptica medial, amígdala,

sustancia negra, estriado, núcleo accumbens y córtex. Después del estrés de larga duración se encontró disminución de los niveles de dopamina y metabolitos en todas las estructuras estudiadas, a excepción de la corteza, si bien sólo en el área preóptica disminuyeron dopamina y los dos metabolitos paralelamente. Estos cambios por estrés psicológico crónico son indicativos de una baja actividad de las neuronas dopaminérgicas, que dado un importante papel en la conducta sexual masculina daría lugar a la alteración de dicha función (Sato, Y et al., 1992; 1996).

Trastornos sexuales. Manifestaciones clínicas

Los trastornos sexuales básicos debidos a estrés son, fundamentalmente, impotencia y eyaculación precoz o tardía. Ambos trastornos han sido consignados como los más frecuentes en pacientes con síndrome de estrés postraumático (80% de una serie de 90 pacientes).

A) Impotencia

Se define como la incapacidad persistente para lograr una erección que permita la realización satisfactoria de la relación sexual. Las causas básicas son dos: orgánicas y psíquicas. Dentro de las psíquicas, el estrés es uno de los factores que hay que tener presente.

Se sabe que el estrés induce cambios en los niveles de testosterona, que van en consonancia con el tipo de estrés:

- El estrés agudo produce un incremento de testosterona, lo que puede tener su influencia en el comportamiento agresivo. Recordemos que esta hormona está en íntima relación con la agresividad (en especial con la agresión social y establecimiento de la dominancia). A este respecto es interesante consignar algunos hallazgos curiosos encontrados en estudios con primates:

  – los machos dominantes responden al estrés con aumento de testosterona; lo contrario tiene lugar en los machos subordinados;
  – los machos dominantes tienen una secreción basal de cortisol más baja que los subordinados; la respuesta al estrés es similar pero de menor duración en los primeros. Si relacionamos esto con el hecho de que el cortisol incrementa la adrenalina y que ésta catecolamina está relacionada con el miedo y la ansiedad [la noradrenalina (NA), por el contrario, se relaciona con la agresividad], entendemos cómo los animales dominantes tienen mayor tendencia a la agresividad.

• El estrés crónico produce disminución de los niveles de testosterona, que ha sido achacado a dos causas (Figura 25.4):

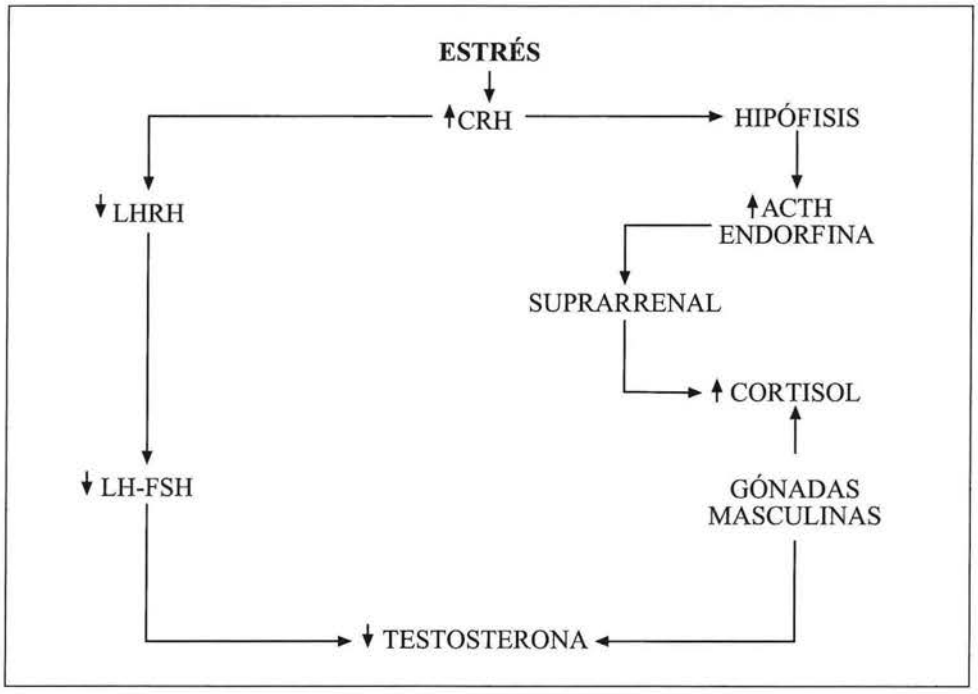


FIGURA 25.4.

1. Al aumento de glucocorticoides adrenales que pueden producir una disminución de los niveles séricos de testosterona (T), tanto en animales como en humanos (Orr, TE et al., 1992; Gao, HB et al., 1996; Monder, C et al., 1994; Cooke, BA et al., 1992; Cumming, D et al., 1983). Estudios *in vitro* han mostrado que los GC inhiben la producción de T en las células de Leydig (Welsh, TH et al., 1982; Monder, C et al., 1994); es más, se sabe que los GC inhiben directamente la transcripción de genes que codifican las enzimas implicadas en la biosíntesis de la T (Welsh, TH et al., 1982; Orr, TE et al., 1994; Payne, AH et al., 1991; Hales, DB & Payne, AH, 1989). Un estudio con ratas pone de manifiesto que la administración de corticosterona induce la apoptosis de las células de Leydig (Gao, HB et al., 2002) en efecto probablemente mediado por receptores GR de GC más que por la supresión de LH. El mecanismo de apoptosis de la célula de Leydig inducido por GC implica la activación del sistema Fas, la segmentación de la procaspasa 3, el aumento de ERO (especies reactivas de oxígeno) y la disminución del potencial de membrana mitocondrial (Gao, HB et al., 2003). La apoptosis de las células de

Leydig puede contribuir potencialmente a la supresión de los niveles circulantes de testosterona durante el estrés.
2. Al descenso de la secreción de LH inducido, a su vez, por descenso de la LHRH (propiciado por el CRH).

Como es sabido, la testosterona resulta esencial para iniciar y mantener la libido, para facilitar las respuestas eréctiles psico-neurológico-vasculares, para la espermatogénesis y para la función secretora de los genitales internos.

El estrés también puede inducir impotencia a través de otros mecanismos:

- Por disminución de las erecciones de tipo reflejo, mediadas por el arco reflejo sacro, y activación de los nervios parasimpáticos que inducen vasodilatación en el pene. Sería una reacción a la respuesta de ansiedad. Ya se ha indicado que la erección es función del sistema nervioso parasimpático y, dado que la ansiedad produce activación del sistema simpático, el resultado final es la inhibición del primero con la consiguiente dificultad para la erección, al estar dificultada la adecuada irrigación sanguínea precisa para ello.
- Por aumento del tono adrenérgico y, consiguientemente, de catecolaminas, que pueden aumentar el tono del músculo liso cavernoso; para la erección se precisa la relajación de dicho músculo.
- A partir de la hostilidad, como respuesta de estrés, que induce aumento del tono simpático y por ello de catecolaminas con el consecuente efecto sobre el músculo cavernoso.

B) Eyaculación precoz

Entendemos como eyaculación precoz la que tiene lugar ante un estímulo sexual mínimo, antes, durante o inmediatamente después de la penetración. También se considera como tal la que tiene lugar antes de que la persona lo desee.

Es la disfunción sexual más frecuente en el hombre. Suele relacionarse con ansiedad ante la situación sexual o con un trastorno emocional (estrés). El reflejo de eyaculación depende de la activación del SNS, que como ya se ha dejado constancia en diversas ocasiones se activa en situaciones de ansiedad.

Estrés e infertilidad en el varón (Figura 25.5)

Diversos estudios llevados a cabo en animales [*La aplicación a ratas macho de un estrés de inmovilización intermitente prolongado disminuye la fertilidad en la madurez*

sexual (Almeida, SA et al., 2000). Jyoti, R et al. (2003) que sometieron a 20 ratas macho Albino a un estrés de inmovilización evidenciaron una marcada supresión de la espermatogénesis] y en humanos [*Harrison, KL et al., 1987, que estudiaron 500 hombres en programa de Fertilización In Vitro (FIV), mostraron que la calidad del semen era inferior durante los ciclos de tratamiento que en otros momentos, sugiriendo efectos estresantes de la FIV si bien en este estudio no se practicaron mediciones directas de los parámetros de estrés. Clarke, RN et al., 1999 (ver más abajo). Giblin, PT et al., 1988, que estudiaron en 28 voluntarios sanos los parámetros básicos del semen y el porcentaje de alteraciones morfológicas cada dos semanas durante seis meses, encuentran una relación inversa entre estrés y volumen del esperma y porcentaje de células espermáticas con características morfológicas normales. Sheiner, EK et al. 2002 que estudiaron 106 pacientes masculinos con problemas de fertilidad encontraron una relación entre infertilidad y estrés profesional, más concretamente con el "burnout"*] ponen de manifiesto que el estrés tiene un efecto negativo sobre la capacidad reproductora del varón. Este efecto puede ser el resultado de la acción del estrés a tres niveles: endocrino, testicular y sobre la función eréctil.

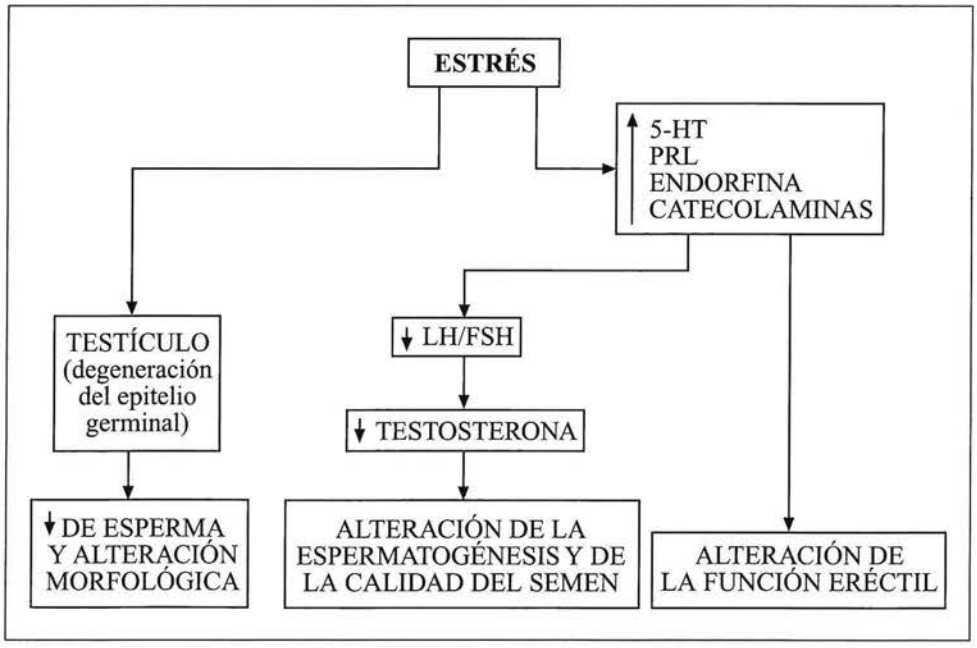


FIGURA 25.5.

A) A nivel endocrino, a través del aumento de catecolaminas, serotonina, prolactina y endorfinas que producen disminución de testosterona, a través de la disminución de gonadotropinas, con la consiguiente repercusión en la espermatogénesis.

B) A nivel testicular, produciendo degeneración del epitelio germinal con disminución de esperma y alteración morfológica del mismo. Así, en un estudio prospectivo con varones (Fenster, L., 1997) se investigó el efecto del estrés psicológico sobre la calidad del semen humano. Ciento cincuenta y siete voluntarios sanos sometidos a entrevistas telefónicas aportaron datos sobre la existencia de estrés laboral y de acontecimientos de la vida. Por otro lado, se efectuaron análisis de la concentración, motilidad y volumen del semen. No se encontraron diferencias en la calidad del semen en sujetos en relación con estrés laboral o el número de acontecimientos de la vida, pero el fallecimiento reciente de un miembro cercano de la familia sí se asoció con disminución de la velocidad y del porcentaje de esperma progresivamente móvil y, marginalmente, con un cierto incremento de células que presentaban alteraciones en el tamaño nuclear. Estos hallazgos sugieren que situaciones de estrés con fuerte carga emocional, como es el caso descrito anteriormente, podrían producir una disminución temporal de la fecundidad en el varón. Algunos autores han constatado que el estrés percibido ocasionado por una situación de esterilidad es un factor de riesgo para una disminución de la calidad del esperma (Pook, M et al., 1999). Clarke, RN et al. (1999), que estudiaron los efectos del estrés psicológico que lleva aparejada la participación por vez primera en una fertilización *in vitro*, ponen de manifiesto una significativa reducción de la calidad del semen de los participantes demostrando su relación inversa con el estrés psicológico.

C) Sobre la función eréctil, aspecto ya tratado en el epígrafe de impotencia. El mecanismo por el que el estrés psicológico puede afectar a la calidad del semen es desconocido. Pero más que un efecto directo parece estar implicado un mecanismo indirecto según se deduce del estudio de Clarke ya que el ciclo de la espermatogénesis es de 70 días aproximadamente y el período analizado en dicho estudio osciló entre 35 y 40 días, por lo que es poco probable que el estrés experimentado pudiera afectar directamente a la producción de esperma. Los efectos, pues, pueden ser mediados a través del componente hormonal. Las biopsias testiculares practicadas a prisioneros de guerra en espera de sentencia, que implica un estrés extremo, han mostrado una detención de la espermatogénesis en todos los casos (Steve, H, 1952, citado por Clarke, RN et al., 1999). Y otras formas menos severas de estrés han evidenciado una disminución de la testosterona en los varones afectados, secundaria a la activación del eje HPA (Kreuz, LE et al., 1972). En este sentido, un estudio llevado a cabo por Cui, KH (1996) con monos demuestra un volumen de esperma significativamente más bajo en los animales estresados crónicamente. Estos cambios fueron atribuidos a las bajas concentraciones de LH y testosterona, que estaban reducidas en el grupo estresado. Según este autor, estos cambios parecían estar mediados por la acción de opioides endógenos en el eje

HPA. Un estudio previo de Norman, RL & Smith, CJ (1992) puso en evidencia que el refrenamiento, que es un estímulo potente para la activación del eje HPA, inhibe tanto la liberación de testosterona como de LH y que la vía a través de la cual el refrenamiento inhibe la liberación de LH incluye, probablemente, la supresión endógena opiácea de la liberación del GnRH hipotalámico ya que la naloxona, agonista opioide, bloquea parcialmente el efecto del estrés.

Estudios recientes aportan nuevos datos en la relación entre estrés psicológico y calidad del semen.

Eskiocak, S et al. (2005) investigaron el efecto del estrés de los exámenes académicos en el contenido de glutatión y sulfidrilo libre del plasma seminal y en la calidad del esperma. (*El plasma seminal, junto con los espermatozoides y otras células tales como linfocitos T, macrófagos, etc., constituye un componente básico del semen y representa la porción del eyaculado en la cual los espermatozoides están suspendidos al tiempo de la eyaculación, proporcionando un medio para la movilidad de los mismos*). Para ello recogieron el semen de 34 estudiantes de Medicina antes de los exámenes finales (período de estrés) y tres meses después de los mismos. El estrés de los exámenes fue medido a través del Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado (STAI). Los resultados pusieron de manifiesto que durante el período de estrés, y respecto del período de no estrés, el contenido de glutatión y de sulfidrilo libre en el plasma seminal así como el índice de motilidad y la motilidad estaban significativamente disminuidos, mientras que el porcentaje de espermatozoides anormales era, asimismo, significativamente más alto. En ambos períodos se observó una relación entre el índice de motilidad y el glutatión del plasma seminal. Este estudio demuestra que tanto el glutatión como el sulfidrilo libre disminuyen en los sujetos que están sometidos a estrés académico y que la mala calidad del esperma puede deberse a la pérdida de ambos componentes. Asimismo, este estudio aporta nuevos datos sobre la influencia del estrés en la infertilidad masculina y abre nuevas vías de investigación para el tratamiento de la misma.

Un estudio posterior con un grupo de estudiantes de Medicina pone de manifiesto que el estrés de los exámenes produjo en el plasma seminal: a) una significativa reducción de la concentración de esperma, de la movilidad progresiva rápida de los espermatozoides y de la actividad de la arginasa (*La movilidad de los espermatozoides se considera normal cuando el 50% de los mismos o más presentan una movilidad progresiva rápida*); y b) un significativo incremento de NO. Estos resultados indican que el estrés psicológico origina un incremento de NO y una disminución de la actividad de la arginasa en la vía L-arginina-NO. Los autores sugieren que la vía arginina-NO, junto con la arginasa

y la NO sintasa, está involucrada en la calidad del semen en situaciones de estrés (Eskiocak, S et al., 2006).

Otro mecanismo que puede estar implicado en la infertilidad masculina es la alteración del balance entre especies reactivas de oxígeno (ERO) y antioxidantes en el esperma. Por ello analizaremos con más detalle las relaciones entre estrés oxidativo, esterilidad y estrés psicológico.

Estrés psicológico, estrés oxidativo y esterilidad

Uno de los mecanismos causantes de esterilidad es la producción excesiva de radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ERO). Sabemos que ERO pueden modificar las funciones celulares, poner en peligro la supervivencia celular o ambas cosas. Por lo tanto, el continuo exceso de ERO debe ser inactivado continuamente, conservándose sólo la cantidad necesaria para mantener la función celular normal. El estrés oxidativo surge como consecuencia de la producción excesiva de ERO y del deterioro de los mecanismos de defensa antioxidante.

Factores como la naturaleza, la concentración, el momento y el lugar de la exposición de ERO pueden influir para producir efectos favorables o perjudiciales sobre las funciones de los espermatozoides. Tras abandonar el testículo, los espermatozoides de muchos mamíferos están diferenciados morfológicamente, pero no han adquirido ni la motilidad progresiva ni la capacidad para fertilizar un óvulo. En su tránsito por el epidídimo, los espermatozoides adquieren capacidad para moverse progresivamente; sin embargo, aún son incompetentes para la fertilización. La capacidad de fertilización se adquiere tras su permanencia en el aparato genital femenino durante un tiempo limitado. Los cambios fisiológicos que confieren a los espermatozoides la capacidad de fertilizar se denominan colectivamente «capacitación».

En condiciones fisiológicas, los espermatozoides producen pequeñas cantidades de ERO, que son necesarias para la capacitación, la reacción acrosómica y la acumulación. En este proceso parece ser importante el anión superóxido. El mantenimiento de la concentración de anión superóxido en un estado de equilibrio dentro del líquido seminal se debe a la acción de enzimas antioxidantes, lo que permite proteger a los espermatozoides contra el exceso de ERO. Estos antioxidantes son la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa (GPX). Además, el semen contiene diversas moléculas antioxidantes de carácter no enzimático como la vitamina C, la vitamina E, el piruvato, el glutatión y la carnitina. (*El acrosoma es un organoide productor de enzimas, derivado del aparato de Golgi que aparece localizado en la porción apical de la cabeza del*

espermatozoide. La reacción acrosómica es una secuencia de cambios estructurales que tienen lugar en el extremo anterior del espermatozoide que permite su entrada en el oocito por la acción de las enzimas liberadas por el acrosoma).

Un estudio de Ochsendorf, FR et al. (1998) demuestra que los niveles de glutatión intracelular en los espermatozoides está disminuido en algunos grupos de hombres infértiles. Asimismo, una investigación de Raijmakers, MT et al. (2003) con 25 varones con problemas de fertilidad y 25 varones fértiles ha mostrado que los primeros tienen, respecto de los segundos, niveles significativamente más bajos de glutatión en el plasma seminal y que existe una relación entre niveles de glutatión y la calidad de la motilidad del esperma y una morfología anormal del mismo, lo que sugiere un papel para el glutatión en la fertilidad masculina.

Los espermatozoides pueden generar ERO por dos vías: 1) el sistema nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa en la membrana plasmática del espermatozoide y 2) la oxidorreductasa dependiente de NADPH en las mitocondrias. Los espermatozoides tienen abundantes mitocondrias que son una fuente habitual de ERO pero las mitocondrias disfuncionales producen un incremento significativo de la producción de ERO que a su vez afectan a la función mitocondrial de los espermatozoides.

Esta relación se puede deber a dos fenómenos interconectados mutuamente: uno, en que las ERO lesionan la membrana mitocondrial y, otro, en que la membrana mitocondrial lesionada aumenta la producción de ERO. Las concentraciones elevadas de ERO afectan a los espermatozoides, ya que éstos son especialmente susceptibles a la alteración inducida por el estrés oxidativo debido a las grandes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados que contienen su membrana plasmática y su citoplasma.

Por otra parte, los espermatozoides no pueden reparar las alteraciones inducidas por el exceso de ERO ya que carecen de los sistemas enzimáticos citoplasmáticos necesarios para ello. La excesiva generación de ERO en el semen a cargo principalmente de los neutrófilos, aunque también por espermatozoides anormales, podría ser una causa de esterilidad, siendo el peróxido de hidrógeno el principal ERO tóxico para los espermatozoides humanos. Los efectos del peróxido de hidrógeno dependen de su concentración: concentraciones moderadamente altas no afectan la viabilidad de los espermatozoides, pero originan su inmovilización, generalmente por agotamiento del ATP intracelular y ulterior disminución en la fosforilación de las proteínas del axonema; altas concentraciones inducen la peroxidación lipídica y producen la muerte celular. El vínculo entre una mala calidad de los espermatozoides y el aumento de la generación de ERO es la

presencia de excesivo citoplasma residual.

Diversas investigaciones han señalado que los niveles de producción de ERO por poblaciones espermáticas puras correlacionan negativamente con la calidad del semen. Asimismo, en el semen de hombres estériles se han encontrado concentraciones de antioxidantes significativamente menores que las correspondientes a controles normales. Las concentraciones patológicas de ERO detectadas en el semen de hombres estériles se deben más probablemente al aumento de la producción de ERO que a la disminución de la capacidad antioxidante del líquido seminal.

Sin embargo, dos estudios recientes de Hjollund, NH et al. (2004) realizados en Dinamarca no apoyan la relación entre estrés psicológico e infertilidad en el varón. En el primero de los estudios de carácter prospectivo, fueron investigadas 430 parejas que buscaban el embarazo por primera vez. En cada ciclo menstrual se aplicó a los dos miembros de la pareja un cuestionario para valoración del estrés psicológico. También se tomaron muestras de sangre de ambos para determinaciones hormonales y de semen con una cadencia mensual para evaluar su calidad. Los resultados mostraron una ausencia de correlación entre calidad del semen y las puntuaciones del test de estrés. Tampoco se encontró una asociación consistente entre estrés y concentración en suero de las hormonas LH, FSH, testosterona, estradiol e inhibina B (*La inhibina B es una hormona producida por las células de Sertoli de los testículos que inhibe la secreción de FSH. También es producida por los folículos del ovario que envía mensajes a la glándula pituitaria para inhibir la producción de FSH y de GnRH. Es una de las formas en que la glándula pituitaria reconoce cuántos óvulos quedan en el ovario. A medida que se agotan los folículos, disminuye el nivel de inhibina B y, en consecuencia, aumentan los niveles de FSH*). La proporción de embarazos fue del 14% en el grupo de parejas con las puntuaciones de estrés más altas y del 18% de las parejas con las puntuaciones de estrés más bajas. La probabilidad de embarazo disminuyó de forma moderada con el incremento de las puntuaciones. Por otro lado, el efecto quedó limitado a 77 hombres con una densidad de espermatozoides inferior a 20 millones/mililitro (la densidad normal varía de 50 a 150 millones por mililitro). Sin embargo, los cambios en el ciclo específicos de estrés masculino no modificaron la probabilidad de embarazo y aunque las puntuaciones altas de estrés se asociaron con una menor frecuencia de relación sexual, el ajuste de frecuencia mostró que no tuvo efectos significativos. Los autores concluyen que los efectos del estrés de la vida diaria en la calidad del semen es pequeña o inexistente y que el estrés afecta a la fecundidad pero sólo en varones con una baja concentración de esperma. En el segundo estudio los autores investigaron los efectos del estrés laboral, según el modelo de Karasek, en 399 parejas que buscaban el embarazo por primera vez. Se tomaron muestras de sangre, para determinaciones hormonales, y de semen para

evaluar su calidad. No se encontró asociación alguna entre estrés en el trabajo, hormonas sexuales y calidad del semen y la probabilidad de embarazo tampoco se asociaron con el estrés laboral, por lo que los autores concluyen que el estrés psicológico laboral propio de los trabajos normales en Dinamarca no parecen afectar a la función reproductora masculina.

En resumen, la mayoría de los estudios rechazan la posibilidad de que el estrés psicológico por sí mismo pueda ser un factor de infertilidad masculina pero, sin embargo, aumentan las evidencias de que constituye un factor de riesgo adicional de la misma.

CAPÍTULO 26

REPERCUSIONES HEMATOLÓGICAS DEL ESTRÉS

El estrés puede inducir alteraciones en todas las líneas celulares de la sangre, así como en diversas proteínas, como las inmunoglobulinas y algunos factores de la coagulación. Respecto a los elementos formes únicamente trataremos la serie roja y blanca excluyendo, pues, las plaquetas, que ya han sido objeto de estudio en el capítulo 14.

1. Serie roja

Policitemia de estrés

Conocemos como Policitemia de estrés, policitemia espúrea o síndrome de Gaisböck un cuadro caracterizado por aumento del hematocrito venoso que ocurre en varones de mediana edad, que padecen estrés psicológico y que se asocia a otras alteraciones como la obesidad.

Estos pacientes tienen, generalmente, un aspecto pletórico con tendencia a padecer de hipertensión; suelen ser, también, grandes fumadores. Otros síntomas frecuentes son vértigos, cefaleas, fatiga y debilidad e incluso dolor torácico de características anginosas. Manifestaciones menos frecuentemente expuestas son prurito, sudoración, disnea y dolor abdominal difuso.

Desde el punto de vista analítico presentan las siguientes características:

a) elevación del hematocrito, de la hemoglobina y del recuento eritrocitario;
b) descenso del volumen plasmático;
c) reticulocitos, leucocitos, fórmula leucocitaria y las plaquetas suelen ser normales;

d) la masa eritrocitaria y la eritropoyetina son normales.

Desde el punto de vista bioquímico, alteraciones frecuentemente observadas son:

a) aumento del ácido úrico;
b) aumento del colesterol;
c) aumento de los triglicéridos.

Por otro lado, ya hemos indicado la frecuente asociación con hipertensión arterial.

Todas estas alteraciones constituyen un factor de riesgo de enfermedad trombótica.

Quizás, en determinados casos, la causa de la alteración hemática pueda obedecer a la insaturación de oxígeno arterial como efecto secundario del tabaco; pero en estas circunstancias se encuentra elevada la eritropoyetina.

En ocasiones puede plantearse el diagnóstico diferencial con otras afecciones que cursan con aumento de la concentración de hematíes; es el caso de: a) otras policitemias relativas como las que pueden tener lugar en situaciones como la deshidratación; b) policitemia absoluta, bien sea secundaria a hipoxia o producción inadecuada de eritropoyetina, o familiar o configure la policitemia vera.

El estrés no parece que tenga efectos diferenciales sobre el hematocrito de los sujetos con patrón de conducta tipo A. En un estudio realizado con sujetos de patrón conductual tipo A y tipo B (Jern, S et al., 1991) se analizó la posible influencia del estrés psicológico sobre los parámetros hematológicos de la serie roja. Todos los sujetos estudiados eran varones jóvenes entre 20 y 34 años, estaban sanos, con niveles de presión arterial normal, no fumadores y no estaban medicados. En reposo no se encontró, en ambos grupos, ninguna diferencia significativa respecto a la frecuencia cardíaca, a la presión sanguínea y a los niveles de catecolaminas; la única diferencia estribó en un incremento significativo del hematocrito y hemoglobina en el tipo A con respecto al tipo B. Sometidos a una prueba de estrés mental consistente en una tarea aritmética se observó que el hematocrito, la hemoglobina y los eritrocitos experimentaban un incremento del 2% en los dos grupos, pero sin diferencias significativas entre ambos. Así pues, el estrés psicológico induce una policitemia relativa de similar grado, con independencia de los rasgos de personalidad, aunque los niveles basales en el tipo A sean superiores. Otros estudios de laboratorio con mujeres sanas han mostrado hemoconcentración ante estímulos estresantes agudos de carácter psicológico.

2. Serie blanca

A. Leucocitosis y Neutrofilia

- La leucocitosis fisiológica consiste en el aumento de leucocitos en respuesta a factores o situaciones en que no existen lesiones en los tejidos.

- La neutrofilia o leucocitosis neutrofílica, es decir, el aumento de los neutrófilos sanguíneos por encima de los valores normales para la edad, puede tener un origen fisiológico o patológico.

En líneas generales, la neutrofilia puede ser inducida a través de diversos mecanismos: a) movilización de células del caudal marginal de neutrófilos hacia el caudal circulante; b) incremento de la liberación de células del depósito de la médula ósea; c) aumento de su producción; d) disminución de su movilización hacia los distintos tejidos; e) disminución de su destrucción.

La leucocitosis puede ser debida, entre otros factores, a estrés, ejercicio o inyección de adrenalina. En estas circunstancias tiene lugar un descenso en el caudal de granulocitos marginales y, por contra, un aumento del caudal de granulocitos circulantes. La combinación de ambas circunstancias da origen a una pseudoneutrofilia que se produce en pocos minutos, pudiéndose prolongar desde unos minutos hasta varias horas. Se ha indicado que esta redistribución de células blancas podría ser el resultado de la acción de la adrenalina que, al actuar sobre los receptores β endoteliales, induciría la liberación de AMPc, con la consiguiente alteración de las propiedades adhesivas de los neutrófilos y su liberación a la circulación.

El estrés psicológico agudo afecta a la circulación de los linfocitos por la acción de las catecolaminas. Se reconocen dos fases cuando se administra una catecolamina: una rápida (en menos de 30 minutos), de movilización de linfocitos, seguida por un aumento en el número de granulocitos y disminución de linfocitos. Muchos estudios han mostrado que las catecolaminas afectan predominantemente a las células NK y a la circulación de los granulocitos, mientras que los linfocitos T y B resultan relativamente afectados. Los cambios en la circulación de linfocitos parecen estar mediados por la activación de receptores β_2, mientras que los cambios de los granulocitos involucran el estímulo de receptores α.

Un estrés intenso, de la misma manera que la inyección de corticoides o una endotoxina, también origina incremento en la incorporación de células blancas procedentes de los depósitos de la médula ósea a la sangre periférica. Esto

conduce a una disminución del almacenamiento y maduración de dichas células, con incremento del caudal de granulocitos marginales y circulantes. En las circunstancias más arriba indicadas, pues, existiría, por un lado, mayor neutrofilia y, por otro, mayor número de neutrófilos en banda y metamielocitos. En cualquier caso, el resultado final sería una neutrofilia aguda. Los corticoides también pueden inducir una neutrofilia crónica, al ocasionar un aumento del caudal marginal y circulante de granulocitos y disminución de la salida de los mismos de la sangre.

En resumen, los efectos del estrés sobre los leucocitos, con la subsecuente leucocitosis fisiológica, es mediada por los glucocorticoides y la adrenalina. Esta podría ser una posible explicación de las alteraciones que se encuentran en algunos pacientes en los que, al practicar un análisis de sangre, observamos un incremento de los leucocitos, sin que exista causa aparente; este hecho puede resultar aún más paradójico cuando se dispone de otro control analítico reciente y anterior de la misma persona, en el que no se observa dicha alteración.

Estudios de estrés académico han permitido comprobar que únicamente los estudiantes que son reactivos al estrés psicológico, según una escala de estrés percibido, presentan un aumento significativo en el número de neutrófilos, monocitos, células T (CD8+, CD2+Cd26+ y CD2+HLA-DR+) y células B (CD19+) y una reducción de la proporción de linfocitos T CD4+/CD8+, y que la respuesta es mayor en las estudiantes que toman contraceptivos orales. Se ha sugerido que el estrés origina cambios en la distribución del número de células mononucleares sanguíneas periféricas induciendo la producción de citocinas.

B. Eosinopenia

Definida la eosinopenia como la disminución del número de eosinófilos circulantes por debajo de veinte por milímetro cúbico (< 0.5 %), puede ser inducida en situaciones de estrés agudo, en efecto mediado por adrenalina y glucocorticoides.

C. Monocitosis

Se ha informado que el número y porcentaje de monocitos pueden estar incrementados en respuesta al estrés psicológico, habiendo sido propuesta la monocitosis como un indicador fisiológico de estrés, siempre que no existan otros factores que puedan explicar dicha alteración, como fármacos o infecciones.

3. Proteínas plasmáticas

3.1. Proteínas totales y fracciones electroforéticas

En un estudio llevado a cabo con 41 universitarios en los que se determinaron proteínas totales y fracciones por electroforesis de muestras de sangre obtenidas una semana antes, el día anterior y una semana después de un difícil examen académico final, se puso de manifiesto un incremento de las proteínas totales, de las fracciones α_1, α_2, β y γ únicamente en los que se mostraban reactivos al estrés. Asimismo, se encontró en éstos una reducción del porcentaje de albúmina. Se encontró una relación significativa entre los cambios, inducidos por estrés, en las proteínas totales y concentraciones séricas de α_2, β y γ y las alteraciones, así mismo inducidas por estrés, en una Escala de estrés percibido (Van Hunsel, F et al., 1998). Estos resultados son indicativos de que un estrés de corta duración puede inducir cambios mensurables en las proteínas del suero. También se ha informado de alteraciones en las proteínas y fracciones electroforéticas en la depresión y en situación de estrés físico y psicológico combinados.

3.2. Inmunoglobulinas, complemento y proteínas de fase aguda

A. Inmunoglobulinas

El estudio de los posibles efectos del estrés sobre las inmunoglobulinas (Igs) adquiere sentido si tenemos en cuenta la participación de las mismas en la respuesta inmune específica. Las determinaciones analíticas de las diversas Igs (IgA, IgG, IgM, IgD e IgE) se llevan a cabo, fundamentalmente, en suero si bien en el caso de la IgA son mayoritarios los estudios en saliva.

La inmunoglobulina más abundante es la IgG, que representa el 70% aproximadamente de las Igs. Tiene capacidad neutralizante, precipitante, de fijación del complemento y de unirse a macrófagos (opsonización) y a las células NK. Algunos estudios han mostrado un incremento de IgG en respuesta a diversas situaciones de estrés. Así, Maes, M et al., (1997) ponen de manifiesto un aumento de IgG por estrés académico pero únicamente en estudiantes con alto estrés percibido; Nakata, A et al., (2000) que estudiaron una muestra de 116 trabajadores de una planta eléctrica nuclear, encuentran un significativo incremento de IgG en los trabajadores con mayor estrés laboral; resultados similares obtuvieron Theorell, T et al., (1990) en 50 sujetos en los que la IgG aumentaba a medida que se incrementaba el estrés laboral, aunque en este estudio analizaron también la posible influencia del apoyo social, poniendo en evidencia que el incremento de IgG era mayor en condiciones de bajo apoyo social, mientras que niveles inferiores de IgG relacionaron con alto apoyo social.

Los anticuerpos IgM, como sabemos, son los que se forman con mayor rapidez ante estímulos antigénicos y, junto a los IgD son los más frecuentemente encontrados en la superficie de los linfocitos B, como inmunoglobulina de membrana. Se han consignado niveles incrementados de IgM en relación con estrés académico (Maes, M et al., 1997) y con la aplicación de un estrés agudo incontrolable (Endresen, M et al., 1991).

La IgA se caracteriza por ser secretada por las mucosas y glándulas exocrinas, gracias a su capacidad para unirse por el extremo Fc a la pieza secretora, ejerciendo su acción en la superficie de las mucosas y líquidos biológicos, como la saliva, las lágrimas, etc. Los estudios que analizan la influencia del estrés emocional en la secreción de IgA salival muestran resultados heterogéneos, es decir, unos informan de secreción disminuida, otros de secreción aumentada y otros, finalmente, de secreción inalterada. Las causas aducidas son un insuficiente control de variables intermedias, distinta metodología o una selección de muestras de población no representativa. Maes, M et al. (1997) estudiaron en 37 estudiantes los efectos del estrés académico sobre IgA, IgG e IgM; divididos los estudiantes en dos grupos, con alto y con bajo estrés percibido, el resultado, en el caso de la IgA, fue un incremento similar al hallado con las otras dos inmunoglobulinas, si bien la IgA fue la que experimentó un cambio mayor en su concentración en aquellos estudiantes con alto estrés percibido. Los niveles de IgA, como los de IgM, se normalizaron una semana después de finalizados los exámenes. Otro estudio llevado a cabo por Zeler, H et al. (1996) con 158 controladores aéreos pone en evidencia un aumento de IgA secretora y un incremento paralelo en la concentración de cortisol salival durante la actividad laboral normal; sin embargo, los autores no encontraron una correlación entre los niveles incrementados de IgA y de cortisol ni de IgA con la carga real o percibida de trabajo, en tanto que sí correlacionaron cortisol y carga de trabajo. Los autores sugieren que la causa responsable del incremento de IgA salival sería un ajuste emocional positivo o, dicho con otras palabras, una adecuada adaptación. Por el contrario, autores como Deinzer, R y Schüller, N (1998) que estudiaron los efectos del estrés académico sobre los niveles de IgA salival encuentran una progresiva reducción de la concentración de IgA que se prolongó varios días después de haber finalizado el período de exámenes, si bien los estudiantes no informaron de síntomas referidos al tracto respiratorio superior. [*La IgA secretora, forma en la que aparece la IgA en las secreciones, se compone de un dímero formado por dos cadenas pesadas y dos ligeras unidas por una cadena J, péptido de 150.000 D, a la que se une mediante enlaces disulfuro un polipéptido de unos 70.000 D sintetizado en las células epiteliales (componente secretor)*].

Farné, M et al. (1992) informan de un efecto supresor de IgA en la saliva por el estrés de las molestias diarias; Stone, AA et al. (1994) dan cuenta, asimismo, de la

influencia de los acontecimientos diarios en la respuesta inmune secretora a un antígeno administrado por vía oral: los sucesos no deseables relacionaron con una disminución de la respuesta secretora de IgA, mientras que los sucesos deseables relacionaron con una respuesta secretora aumentada, siendo los acontecimientos de índole laboral y familiar los que mostraron mayor influencia sobre la IgA; también el afecto positivo exhibió una relación directa con la IgA, mientras que el estado de ánimo negativo relacionó inversamente con dicha inmunoglobulina. O'Connor, ME et al. (1998), estudiando mujeres en fase de lactación, encontraron niveles incrementados de IgA en la leche en las que manifestaron estar estresadas, mientras que los niveles de IgA no se alteraron en las que no presentaban estrés. Los eventos estresantes también se han relacionado con la disminución de la secreción de IgA en la saliva (IgAs). Phillips, AC et al. (2005) llevaron a cabo un estudio con dos cohortes: una con 582 personas mayores y otra con 640 de mediana edad, con un total de 606 hombres y 666 mujeres. Los participantes informaron de los eventos estresantes mayores que habían sufrido en los dos últimos años e hicieron una valoración subjetiva de la repercusión negativa producida por los mismos (quebranto y agotamiento). El producto del valor del impacto percibido y la frecuencia de acontecimientos fue adoptado como una medida de la carga de estrés. Se determinó el volumen de la saliva recogida en condiciones basales, es decir, sin pruebas de estimulación y se determinó la concentración de IgAs. Los resultados mostraron una asociación negativa entre la carga de estrés y el índice de secreción de IgAs, lo que sugiere que la experiencia de estrés crónico puede producir una disminución de la producción de IgA o una afectación de la eficiencia del sistema de transporte de la IgAs por el intersticio glandular hacia la saliva. Los autores consideran que dada la importancia de la S-IgA en la defensa inmune en las mucosas y la frecuencia con que las infecciones se inician en estas superficies, la regulación a la baja de la IgAs podría ser un medio a través del cual el estrés crónico aumentaría la susceptibilidad a la infección de la zona respiratoria superior. Algunos autores han sugerido que las características de personalidad pueden regular la relación entre estrés e IgA: así, para Spangler, G (1997), sujetos con alto grado de autocontrol presentarían disminución de IgA en respuesta al estrés, mientras que para Jemmott, JB (1983) personas con gran necesidad de establecer y mantener relaciones afectuosas experimentarían un incremento mayor al estrés. Odira, H et al. (1999), en un estudio de laboratorio con 38 estudiantes del sexo femenino (diecinueve con patrón de conducta tipo A y las otras diecinueve con patrón de conducta de tipo B), ponen de manifiesto que una tarea de estrés mental, asociada con un fuerte ruido de carácter aversivo, produce mayor incremento de IgA en las mujeres con patrón de tipo B, lo contrario de lo observado en condiciones basales en que la IgA salival fue significativamente mayor en el patrón de conducta tipo A. Diversas técnicas de relajación se han mostrado efectivas como medio de incrementar los niveles de IgA salival (Green, ML et al., 1988; Brachli, P., 1993; Hewson Bower, B et al., 1996; Sherman, JJ et al., 1997) y séricos (Green,

M et al., 1988). Un metaanálisis sobre 10 trabajos que analizan la relación niveles de IgA/relajación muestra que los cambios observados en la concentración de IgA salival por relajación son consistentes y significativos (Rood, YR et al., 1993).

La IgE es la inmunoglobulina que media la hipersensibilidad inmediata de tipo I. Para algunos autores (Koh, KB & Hong, CS., 1993), la IgE, indicador de alergia, no se ve influida por el estrés; sin embargo, en pacientes con dermatitis atópica, rasgos de personalidad como nerviosismo o unas inadecuadas habilidades de *coping* se han asociado con niveles significativamente más altos de IgE sérica (Scheid, G et al., 1993).

B. Complemento

Con este término se designa un grupo de proteínas plasmáticas y de la membrana celular que tienen un papel fundamental en la defensa del individuo a través de: a) su participación en la lisis de células, bacterias y virus recubiertos; b) su mediación en el proceso de la opsonización; y c) generar fragmentos peptídicos reguladores, a su vez, de la respuesta inflamatoria e inmunitaria: de esta forma tienen un papel fundamental mediando la vasodilatación en el foco inflamatorio, la adhesión de fagocitos al endotelio vascular, la salida del fagocito del vaso y la eliminación de agentes infecciosos del organismo. El componente central del sistema del complemento es la proteína C3: los componentes proteicos de la vía clásica y alternativa se activan para generar *convertasa del C3* que rompe el C3 en C3a y C3b, lo que permite, en uno y otro caso, poder entrar en la vía terminal o lítica que conduce a la lisis celular. La activación de la vía clásica tiene lugar por complejos Antígeno-Anticuerpo (IgM o IgG): la unión del antígeno con el anticuerpo produce cambios en la conformación del fragmento Fc que facilitan su unión con el componente C1. La vía alternativa se activa a través de componentes de la membrana celular que resultan extraños para el organismo (membranas bacterianas, hongos, parásitos...). La mayor parte de las proteínas del complemento se mueven en el espectro electroforético de las β-globulinas.

Los pocos estudios que analizan los efectos del estrés en el sistema del complemento se han centrado, fundamentalmente, en el componente C3 o en el análisis de CH50. Estudios en humanos han mostrado un incremento de C3 inducido por estrés: Maes, M et al (1997) pusieron de manifiesto un aumento de C3c en estudiantes sometidos al estrés de los exámenes, si bien dicho incremento fue significativamente mayor únicamente en los estudiantes con alta percepción de estrés; Endresen, IM et al. (1991) informan de un incremento de C3 en 38 sujetos sanos sometidos a sesiones breves de estrés durante 4 días, poniendo de relieve la existencia de una significativa correlación entre parámetros inmunes y endocrinos;

Goranchuk, W y Smirnov, VS (1995) informan también de un incremento de C3 en sujetos sanos sometidos a estrés psicoemocional. Por otro lado, en un estudio experimental con dos líneas de ratas con distinta sensibilidad colinérgica y características conductuales (ratas Flinders sensibles – modelo genético animal de depresión – y ratas Flinders resistentes) se puso en evidencia una reducción de la actividad hemolítica del complemento medida en unidades CH50 tras cuatro semanas de estrés crónico moderado; la disminución de CH50 fue significativamente mayor en la línea Flinders sensible. Los autores proponen el análisis de CH50 como medida de control de los efectos del estrés sobre el sistema inmune (*La prueba CH50 es una unidad arbitraria definida como la cantidad de complemento que se necesita para provocar la lisis del 50% de hematíes sensibilizados con anticuerpo: la hemólisis específica de hematíes mediada por complemento y anticuerpo es una forma de determinar la actividad del complemento en el suero humano. En general, la reducción de la actividad CH50 correlaciona positivamente con la reducción del C3).*

C. Reactantes de fase aguda

Cualquier proceso inflamatorio, séptico o aséptico, origina en el organismo, independientemente de la respuesta inflamatoria local, una serie de alteraciones sistémicas y metabólicas que configuran la respuesta de fase aguda, con una finalidad defensiva ya que interviene en la destrucción de agentes infecciosos, en la eliminación de tejidos dañados y en la recuperación de los organismos afectados. la respuesta de fase aguda es un proceso complejo en el que se integran: a) una respuesta leucocitaria (neutrofilia inicial, seguida de un incremento de monocitos y, finalmente, linfocitosis y eosinofilia, que constituye la fase de curación); b) una reacción hormonal (aumento de síntesis de ACTH, cortisol, insulina, glucagón, adrenalina, GH, TSH, tiroxina, aldosterona y ADH); c) el incremento de la síntesis hepática de determinadas proteínas (reactantes de la fase aguda); d) la alteración de determinados cationes (aumento de cobre, disminución de hierro). Aunque normalmente muchos de estos cambios se producen conjuntamente en un determinado individuo, no sucede así en todos los sujetos lo que indica que puede existir una regulación individual. Por ejemplo, pacientes febriles pueden tener niveles elevados de proteína C reactiva pero la leucocitosis no siempre acompaña a estos fenómenos de fase aguda e incluso puede haber una cierta discordancia entre los niveles de las proteínas de la fase aguda.

Las proteínas plasmáticas de fase aguda se definen empíricamente como aquellas cuya concentración se modifica a continuación de una reacción inflamatoria, como consecuencia del aumento de síntesis hepática debida a modificaciones de la expresión genética mediada por IL-6 e IL-1 (La IL-6 se reconoce como el principal

regulador de la mayoría de los genes de las proteínas de la fase aguda). Ambas interleucinas actúan sinérgicamente. La IL-6 se encuentra aumentada en diversas situaciones de estrés como las quemaduras y la sepsis que, a su vez, se acompaña de niveles incrementados de corticosteroides y adrenalina. En ratas normales, la adrenalina incrementa los niveles de IL-6, efecto que resulta bloqueado con propanonol. Cuando la liberación de IL-6 se inhibe de esta manera, la α_2-macroglobulina y el inhibidor de la cisteína proteasa, dos reactantes de la fase aguda en ratas, disminuyen de forma importante. Por otra parte, la isoprenalina, agonista α_2-adrenérgico, origina niveles altos de IL-6 indicando que la liberación de dicha interleucina puede ser mediada por receptores β_2-adrenérgicos cuya presencia ha sido demostrada en células monocíticas. Esta podría ser una explicación del aumento de reactantes de fase aguda en respuesta al estrés, incluyendo el estrés psicológico.

Las proteínas de fase aguda proporcionan un refuerzo de la protección contra microorganismos y modifican la respuesta inflamatoria actuando en la circulación de las células y la liberación de mediadores; por ejemplo, la proteína sérica amiloide es un potente activador de la función leucocitaria que incluye la inducción de quimiotaxis, el aumento de la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales y la potenciación de la fagocitosis. Proteínas que integran este grupo son: α_1-glicoproteína, α_1-antitripsina, α_1-antiquimiotripsina, α_2-macroglobulina, haptoglobina, ceruloplasmina, fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR) y la fracción C3 del complemento.

Algunas proteínas de fase aguda, como la PCR, han sido asociadas recientemente con un aumento de riesgo de enfermedad coronaria.

Así como en las situaciones de estrés señaladas anteriormente tienen lugar una respuesta de las proteínas de fase aguda, no está claro si dicha respuesta tiene lugar en el estrés psicológico, si bien hay estudios que lo sugieren. Estudios experimentales con ratas han puesto de manifiesto que la aplicación de un estrés de breve duración (sacudida eléctrica en el rabo) aumenta los niveles séricos de haptoglobina y α_1-glicoproteína (Deak, T et al., 1997). Maes, M et al. (1997), que investigaron la respuesta de tres reactantes de fase aguda: α_1-glicoproteína (α_1S), haptoglobina (Hp) y α_2-macroglobulina (α_2M) en 37 universitarios sometidos al estrés de los exámenes académicos, informan de niveles significativamente aumentados de α_2M únicamente en los estudiantes con alta percepción de estrés y que el cambio inducido por estrés en la concentración de α_1S era significativo sólo en los estudiantes con alto estrés respecto de los de bajo estrés. Los cambios observados en estos reactantes de fase aguda se normalizaron 4 semanas después de la situación de estrés. Singh, A et al. (1991), que sometieron a 66 sujetos del sexo masculino a pruebas de estrés físico y psicológico durante 5 días, ponen de manifiesto modificaciones transitorias de algunas proteínas de fase aguda después de dicho período de estrés: la PCR, que sólo

se detectó en cinco sujetos antes de la prueba, fue claramente manifiesta en todos al final de la misma; la ceruloplasmina se incrementó en un 8% y la haptoglobina aumentó un 57% en 30 sujetos pero disminuyó el 32% en 23 sujetos después de la prueba. Tsopanakis, C & Tsopanakis, A (1998) observaron un significativo incremento de ceruloplasmina en conductores sometidos a pruebas de resistencia al estrés (conducción en horas alternas durante 24 horas). Dugué, B et al (1993) muestran que el estrés psicológico que supone el primer salto en paracaídas dio lugar a un aumento de PCR que correlacionó positivamente con el incremento de cortisol.

3.3. Factores de la coagulación

El estrés, tanto físico como psicológico, puede afectar a diversos factores relacionados con la hemostasia y la trombosis. Pero no está suficientemente claro todavía si estos efectos forman parte de la respuesta simpato-adrenal generalizada o si el incremento de las catecolaminas y de la presión arterial inducidos por estrés tienen un efecto selectivo e independiente en las variables hematológicas. Estudios de Peng, T et al. (1999) muestran que neuronas adrenérgicas del sistema nervioso periférico sintetizan y almacenan el activador tisular del plasminógeno (t-PA) en los axones terminales, muchos de los cuales inervan los vasos sanguíneos. La simpatectomía disminuye (Wang, Y et al., 2002) y el estímulo simpato-adrenal aumenta la liberación de t-PA de los vasos sanguíneos, lo que supone una evidencia funcional de la regulación por parte del sistema nervioso de la producción de plasmina en la pared de los vasos. De esta forma el endotelio vascular se constituye como la fuente principal de liberación de t-PA inducida por estrés, en efecto mediado por el sistema nervioso simpático.

Estudios experimentales con conejos han puesto de manifiesto que la aplicación local de un estresor de frío durante 8-15 días origina una disminución de las plaquetas, de la actividad de la antitrombina III (ATIII), del tiempo parcial de tromboplastina activada (PTTa) y del tiempo de protrombina (TP) mientras que, por el contrario, da lugar al aumento del fibrinógeno; en definitiva, se induciría un estado de hipercoagulabilidad.

Los mecanismos procoagulantes y los anticoagulantes se encuentran en un equilibrio lo que permite una hemostasia normal. Las variables hemostáticas y la tendencia procoagulante de las mismas pueden jugar un importante papel en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares.

Un estado de hipercoagulabilidad puede determinarse a través de diversos marcadores de la coagulación, de anticoagulantes y de la actividad fibrinolítica (Tabla 26. 1). La hipercoagulabilidad está relacionada con la progresión de la

enfermedad de la arteria coronaria promoviendo el depósito gradual de fibrina dentro de la placa aterosclerótica. Los niveles incrementados de fibrinógeno (Kannel, WB et al., 1987; Meade, TW et al., 1993), de la actividad del factor VII (Meade, TW et al., 1993), de la actividad del factor VIII (Haines, AP et al., 1983; Meade, TW et al., 1994), del antígeno vWF (Medae, TW et al., 1994; Thogersen, AM et al., 1998), del antígeno t-PA (Juhan-Vague, I et al., 1996; Ridker, PM et al., 1993), del antígeno PAI-1 (Juhan-Vague, I et al., 1996; Hamsten, A et al., 1987), del D-dímero (Cortellaro, M et al., 1993; Lowe, GD et al., 1998; Cushman, M et al., 1999), del complejo plasmina-α_2-antiplasmina (Cushman, M et al., 1999) y la disminución de la actividad de t-PA (Gram, J et al., 1987) y de ATIII (Meade, TW et al., 1991; van der Bom, JG et al., 1996) han demostrado un valor de predicción para los síndromes coronarios en pacientes con cardiopatía isquémica y en sujetos aparentemente sanos.

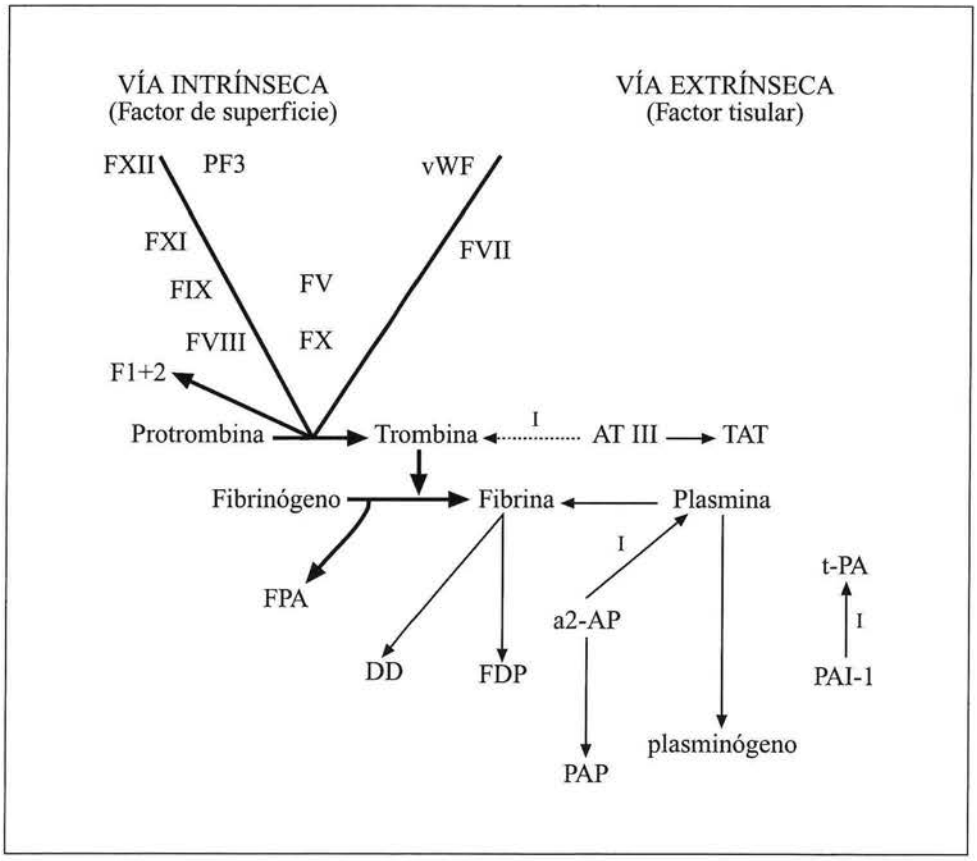


FIGURA 26.1. Esquema simplificado de la coagulación sanguínea (trazo grueso) y de la fibrinólisis (trazo fino). I = inhibición (Adaptada de Von Känel, R et al. 2001).

Además de los efectos adversos a largo plazo sobre la integridad del vaso sanguíneo, un entorno procoagulante juega también un papel crucial en eventos coronarios agudos como la angina inestable, el infarto de miocardio y la muerte súbita, promoviendo el rápido crecimiento del trombo después de la ruptura de la placa y de la exposición del material de la placa trombótica, particularmente el factor tisular, al flujo de sangre.

TABLA 26.1
ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD

Coagulación	**Anticoagulantes**	**Actividad fibrinolítica**
↓ tiempo de coagulación	↓ ATIII	↓ actividad fibrinolítica
↑ actividad/antígeno de factores de coagulación		↑ tiempo de lisis de la euglobulina
↑ fibrinógeno		↓ actividad de t-PA
↑ factor von Willebrand		↑ antígeno t-PA (*)
↑ marcadores pretrombóticos (**)		↑ actividad/antígeno PAI-1

(*) Los niveles plasmáticos de una proteína conocida como antígeno del t-PA reflejan tanto la actividad del t-PA como las lesiones causadas por su inactividad.
(**) El estado pretrombótico se caracteriza por un desequilibrio hemostático, con tendencia a la hipercoagulabilidad, debido a una activación de las enzimas de la cascada de la coagulación, pero sin signos clínicos de trombosis ni evidencia de depósito de fibrina. Hasta ahora, el reconocimiento de estos estados hipercoagulables antes del desarrollo de trombosis se veía dificultado por falta de técnicas sensibles y específicas para la detección de la activación de la coagulación. Entre los marcadores pretrombóticos podemos incluir: el fragmento 1+2 de la protrombina (f1+2), complejos trombina-antitrombina (tat), fibrinopéptido A (fpA), activador tisular del plasminógeno (t-PA), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), complejos t-PA/PAI, complejos plasmina-antiplasmina (PAP) y productos de degradación de la fibrina (PDFB).

Efectos del estrés en los factores de la coagulación y de la fibrinólisis

Estudios en humanos han evidenciado modificaciones inducidas por estrés de diversos factores relacionados con la coagulación de la sangre y la fibrinólisis. Algunos de estos estudios analizan los efectos de estresores de corta duración (I), en tanto que otros muestran los resultados de estresores de mayor duración, habiendo sido objeto, en este sentido, de una atención especial el estrés laboral (II).

I. Estrés agudo

Gran parte de la información disponible acerca de los efectos del estrés agudo sobre la coagulación y la fibrinólisis procede de la aplicación de pruebas

aritméticas o de Stroop en el laboratorio. En este sentido, algunos estudios nos ayudan a entender las modificaciones inducidas por estrés de los factores que intervienen en los procesos hemostático y fibrinolítico.

- Jern, C et al. (1989) analizaron los efectos de diversas pruebas de estrés mental sobre la coagulación del plasma y la fibrinólisis en 10 sujetos sanos, no fumadores, con edades comprendidas entre los 22 y los 30 años. Los cambios inducidos por estrés mental fueron comparados con los observados durante el ejercicio físico y la infusión de adrenalina. Además del fibrinógeno, tanto el factor von Willebrand (vWF.ag) como la actividad de los factores VIII y VII mostraron un significativo incremento. Se constató, asimismo, una elevación de la actividad del t-PA, indicativo de activación del sistema de fibrinólisis. El ejercicio y la infusión de adrenalina produjeron alteraciones similares, si bien fueron más pronunciadas. Paralelamente al aumento de los factores de la coagulación y de la fibrinólisis, tanto la frecuencia cardíaca como la presión arterial, sistólica y diastólica, aumentaron significativamente. Los autores concluyen señalando que el significativo efecto del estrés mental sobre coagulación y fibrinólisis pudiera constituir un factor de riesgo cardiovascular. (*Aunque los factores von Willebrand y VIII son proteínas con distinta estructura, función, expresión antigénica y determinación genética, circulan conjuntamente en el plasma, constituyendo el complejo molecular factor VIII-vWF. El vWF puede participar en la interacción de las plaquetas con el subendotelio vascular, contribuyendo de esta forma a la hemostasia).*
- Patterson, SM et al. (1995) estudiaron los efectos del estrés mental y de frío, sobre la activación plaquetaria (determinación de factor-4-plaquetario y la β-tromboglobulina), las proteínas totales del plasma y el valor hematocrito, así como la posible relación entre estos cambios y los factores hemodinámicos y simpatoadrenales, en 22 hombres sanos. Ambos estresores produjeron incrementos significativos de los factores plaquetarios estudiados, encontrándose asimismo una correlación positiva entre el aumento del hematocrito y proteínas plasmáticas con el incremento de la presión arterial media durante el estrés; la activación plaquetaria correlacionó positivamente con la noradrenalina y negativamente con la adrenalina.
- Cuarenta y cuatro sujetos adultos jóvenes, escogidos al azar, fueron sometidos durante 20 minutos a una tarea cognitiva frustrante (condición estresante) y otros a permanecer descansando en silencio durante un período de tiempo similar (condición de control). Con respecto a los controles, los sujetos estresados mostraron un aumento significativo de diversos parámetros: a) cardiovasculares, concretamente, de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca; b) lipídicos, con incremento del colesterol total y del colesterol de LDL y HDL, y c) hemáticos, consistentes en aumentos significativos del hematocrito, de la hemoglobina y de la concentración de proteínas totales; también presentaron reducciones significativas

del volumen plasmático e incremento de la viscosidad plasmática. El fibrinógeno mostró una tendencia similar, aunque no se encontraron diferencias significativas (Muldoom, MF et al., 1995).

• Biondi, G et al. (1996) estudiaron en 10 pilotos de aviación los efectos del estrés derivado de los entrenamientos sobre el fibrinopéptido A, el complejo trombina/antitrombina (TAT) y el D-dímero. Los resultados mostraron, respecto de los controles, un incremento significativo del complejo TAT.

• Mustonen, P et al (1998) analizaron en 15 pacientes con claudicación intermitente y en 15 sujetos sanos (muestra de control) los efectos del ejercicio físico en el complejo TAT, dímero-D, fibrinógeno, t-PAag., PAI-1ag., actividad de t-PA y complejo plasmina-α_2-antiplasmina (PAP) mostrando que si bien en ambos grupo aumentaban paralelamente el dímero-D, el t-PAag., la actividad t-PA, el PAP y las catecolaminas, la concentración de TAT únicamente se incrementaba en los pacientes con aterosclerosis en miembros inferiores, indicando que sólo en los pacientes se realzaba la formación de trombina por efectos del estrés físico. *[El dímero-D proviene de la degradación de la fibrina por acción de una proteasa, constituyendo un indicador de la producción intravascular y de la lisis de la fibrina y un factor de predicción de eventos trombóticos arteriales. De los muchos factores hemostáticos asociados con la enfermedad coronaria, los marcadores más consistentes son el fibrinógeno y el dímero-D. Un metaanálisis de Danesh, J et al. (2001) de estudios de carácter prospectivo mostró que los sujetos con niveles de dímero-D en el tertil superior tenían un índice 1.7 superior de eventos coronarios respecto de aquellos con niveles de dímero-D en el tertil más bajo tras un seguimiento de 5 años].*

• Von Känel, R & Dimsdale, JE (2003) evaluaron la influencia de test de laboratorio de carácter estresante en los niveles plasmáticos de dímero-D y del complejo TAT en dos muestras: una, constituida por cuidadores de pacientes de Alzheimer y otra por sujetos sanos e hipertensos. En ambos casos, se produjo un incremento significativo del dímero-D y del complejo TAT.

II. Estrés crónico

Si partimos de la base de que un alto nivel de estrés en el trabajo ha sido asociado con enfermedad cardiovascular, no resulta extraño que haya sido precisamente el ambiente laboral objeto de especial atención en el estudio de la relación estrés-factores de coagulación. En este sentido, uno de los factores más estudiados ha sido el fibrinógeno. El fibrinógeno es, como sabemos, una glucoproteína sintetizada en el hígado y presente en el plasma, pero no en el suero. Además de su decisivo papel en la hemostasia, es la proteína que contribuye de forma más significativa en la viscosidad plasmática jugando, por tanto, un papel definido en la viscosidad sanguínea. También interviene en la agregación

plaquetaria al unirse a las glucoproteínas GPIIb-IIIa, presentes en la membrana plaquetaria, dando origen a puentes interplaquetarios. El fibrinógeno se eleva en situaciones en que tiene lugar la movilización activa de ácidos grasos libres (FFA), como sucede en el estrés. Un eslabón directo entre FFA y fibrinógeno ha sido demostrado en animales y empleando muestras de tejido hepático. La administración de drogas hipolipemiantes, que disminuyen los FFA, reduce los niveles de fibrinógeno. De ahí que se haya postulado que la síntesis hepática del fibrinógeno es estimulada por FFA. Durante el estrés se produce la liberación de FFA a partir de los triglicéridos del tejido adiposo por la acción lipolítica de las hormonas de estrés.

Estudios que relacionan el estrés laboral con factores de la coagulación

- Moller, L & Kristensen, TS (1991), en un estudio transversal con 439 daneses del sexo masculino, encuentran una relación entre estrés laboral (modelo demandas/control) y aumento de los niveles de fibrinógeno. Similares resultados obtienen Netterstrom, B et al. (1991) con 250 trabajadores daneses de ambos sexos.
- Folsom, AR et al. (1993), en un estudio con 4.193 participantes del estudio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults* - Riesgo Arterial Coronario en Jóvenes Adultos), ponen de manifiesto una relación entre el desajuste demandas/control con un incremento de los niveles de fibrinógeno.
- Wamala, SP et al. (1999), que estudiaron en 300 trabajadoras suecas, encuentran niveles incrementados de incremento de fibrinógeno, del factor vW y del factor VII en relación con el estrés laboral (modelo demandas/control).
- Siegrist, J (1995) analizó los resultados de tres estudios epidemiológicos que estudiaron el papel del estrés en el trabajo en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, utilizando el modelo de alta exigencia/baja recompensa (ver Capítulo 1). Los resultados de esta revisión ponen de manifiesto que los trabajos caracterizados por una alta exigencia con baja recompensa, en especial los que conllevan inseguridad en el puesto de trabajo o pocas perspectivas de promoción, presentan mayores niveles de fibrinógeno además de otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión o hiperlipemia. Este mismo autor, utilizando una muestra de 179 sujetos sanos, del sexo masculino, con la categoría profesional de manager de una empresa automovilista, y una edad media de la muestra de 48 +/– 4.5, estudió la posible relación entre el estrés crónico en el trabajo (alto esfuerzo combinado con baja recompensa) el fibrinógeno y el col-LDL, mostrando un aumento de ambos parámetros, sugiriendo una asociación independiente entre estrés crónico en el trabajo, elevación del fibrinógeno y lípidos aterogénicos (Siegrist, J et al., 1997).

- Davis, MC et al. (1995) encuentran mayores niveles de fibrinógeno en mujeres trabajadoras respecto de no trabajadoras y, dentro de las primeras, en las que tenían mayor percepción de estar estresadas en el trabajo así como en las que percibían menor apoyo del jefe.
- Brunner, E et al. (1996), en un estudio con 3300 funcionarios británicos de ambos sexos, encuentran una asociación entre bajo control en el trabajo y aumento de fibrinógeno.
- Matsuo, T et al. (1998) informan de un incremento de la presión arterial y de la viscosidad de la sangre por hemoconcentración y aumento del fibrinógeno, inducidos por el estrés secundario al terremoto de Hanshin-Awaji.
- Tsutsumi, A et al. (1999), en un estudio transversal con una muestra de hombres (n = 1.018) y mujeres (n = 490), de edades comprendidas entre 45-70 años, seleccionados al azar, y utilizando una versión sueca del modelo de estrés laboral de Karasek, pone de manifiesto que las características adversas del trabajo pueden ser relacionadas con la concentración de fibrinógeno plasmático, y que esta relación es más común en las trabajadoras. En este sentido, Davis, MC et al (1995) que estudiaron 161 mujeres sanas dejan constancia de que las trabajadoras tenían, respecto de las que no estaban empleadas, niveles superiores de fibrinógeno y, dentro de este grupo, en las que existían mayores niveles de estrés laboral percibido o menor apoyo por parte de sus jefes, los niveles de fibrinógeno eran mayores.
- Fenga, C et al. (2004) evaluaron el efecto de los eventos estresantes en los niveles de fibrinógeno, en una valoración basal y tras un año de seguimiento, en dos grupos de maestras, diferenciados según hubieran presentado o no sucesos estresantes recientes. Los valores medios de fibrinógeno fueron significativamente más altos en las mujeres expuestas a estrés respecto de las no expuestas en la valoración basal; y al cabo de los doce meses ambos grupos mostraron elevaciones de los niveles de fibrinógeno si bien el incremento medio del mismo fue superior en las mujeres estresadas (10,71% versus 5,40%, respectivamente). Los autores concluyen que el estrés puede activar un estado hipercoagulable evidenciado por los niveles incrementados de fibrinógeno, lo que podría contribuir a explicar el impacto negativo del estrés en el sistema cardiovascular.
- Mattiason, I & Lindgarde, F (1993), en un estudio con 675 trabajadores de un astillero, encuentran una relación inversa entre los niveles de fibrinógeno y el estrés derivado del anuncio de cierre del mismo en 195 participantes, no fumadores y baja ingestión de alcohol, con síntomas de ansiedad/depresión.

Además del fibrinógeno, otros factores de la coagulación y del sistema de fibrinólisis han sido objeto de atención por parte de los autores que han investigado los efectos del estrés laboral sobre la función hemostática:

• Raikkonen, K et al. (1996), analizaron en 69 directivos sanos, los efectos del agotamiento resultante del estrés laboral, sobre la fibrinólisis, poniendo de manifiesto un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Similares resultados son consignados por Kop, WJ et al. (1998) en su estudio con 15 mujeres con similares manifestaciones sintomáticas.

• Ishizaki, M et al. (1996), en un estudio con 213 obreros de una fábrica de computadoras, varones y de edad media, investigaron si el estrés laboral afectaba a determinados parámetros de la coagulación y fibrinólisis como son el fibrinógeno, actividad del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el PAI-1. La actividad media del AP-h estaba disminuida, con significación estadística, en los obreros con alta demanda en el trabajo respecto a los obreros con bajas demandas; los niveles medios de fibrinógeno y la actividad media del PAI-1 estaban aumentados en los obreros de alta demanda laboral respecto al grupo de baja demanda, pero en este caso la diferencia, desde el punto de vista estadístico, permanecía en el límite. Este trabajo puso en evidencia que la disminución de actividad del t-PA era independiente de los factores de riesgo tradicionales, sugiriendo además que el estrés, en este caso psicosocial, puede relacionarse de alguna manera con el desarrollo de enfermedad cardiovascular a través de los cambios en la actividad fibrinolítica del plasma. (Recordemos que la fibrinólisis consiste en la eliminación del coágulo mediante la acción enzimática de la plasmina que rompe secuencialmente una serie de puentes de la fibrina. El t-PA, enzima producida en los tejidos vasculares, activa el plasminógeno, sobre todo cuando se une a la fibrina. La disminución de actividad del t-PA y el aumento de PAI-1 repercuten negativamente en el proceso de la fibrinólisis).

• Frimerman, A et al. (1997) demuestran que, respecto de fases de baja actividad, períodos de gran actividad laboral pueden cursar con un significativo aumento de los factores VII y VIII, fibrinógeno, número de plaquetas, trombina y agregación plaquetaria inducida por ADP.

• Vrijkotte, TG et al. (1999) que investigaron en 124 trabajadores de "cuello blanco", de mediana edad, los efectos en la función hemostática del estrés laboral crónico, definido según el modelo de alta exigencia o por el compromiso a trabajar más de lo que se puede, ponen en evidencia una asociación entre el compromiso para trabajar más de lo que se puede y un sistema fibrinolítico alterado (disminución del t-PA y aumento del PAI-1). Este vínculo se mantuvo, aunque se atenuó, una vez hechos los correspondientes ajustes para índice de masa corporal, colesterol total, triglicéridos, relación HDL/LDL, glucemia e insulina. Los autores señalan que los sujetos con un mayor compromiso en el trabajo tienen trastornada la capacidad fibrinolítica debido, posiblemente, a los efectos del estrés crónico en la resistencia a la insulina (la insulina aumenta la síntesis hepática de PAI-1, mientras que el cortisol incrementa la resistencia a la insulina).

- Chang, SJ et al. (2002) estudiaron en 160 trabajadores coreanos del sexo masculino la posible relación entre el estrés laboral, según el modelo de Karasek, y los factores VII y VIII. La capacidad de decisión mostró una relación negativa con ambos factores de la coagulación, mientras que la demanda laboral mostró una relación positiva con el factor VIII. La tensión en el trabajo se asoció con el factor VIII. Estos resultados indican que las características del trabajo pueden relacionarse con la coagulación de la sangre y contribuir, de esta forma, al desarrollo de enfermedades cardiovasculares
- Von Känel, R et al. (2003) evaluaron los efectos en la función hemostática del estrés crónico y de la asociación de eventos negativos sobreañadidos al mismo. Para ello llevaron a cabo determinaciones de tres parámetros hemostáticos, complejo trombina-antitrombina III (TAT), D-dímero de fibrina (DD) y factor de Von Willebrand (vWF), así como el número de eventos de carácter negativo sufridos por 54 cónyuges de enfermos de Alzheimer. Se encontró una relación entre número de eventos negativos y el DD, pero no con TAT y con vWF. Estos resultados sugieren que cuando se sobreponen factores estresantes agudos a una situación estresante de carácter crónico puede resultar en un estado hipercoagulable que puede contribuir a la enfermedad coronaria y a la mortalidad global incrementada de esta población.

Un resumen de lo expuesto queda reflejado en los resultados de un metaanálisis efectuado por Von Känel, R et al. (2001) sobre sesenta y ocho estudios publicados desde 1966. Los autores llegaron a las siguientes conclusiones: 1) En sujetos sanos, el estrés mental agudo activa simultáneamente la coagulación (vWF y fibrinógeno) y la fibrinólisis (t-PA) dentro de un rango fisiológico. 2) En los pacientes con aterosclerosis y lesión endotelial, la respuesta procoagulante a los estresores agudos puede sobrepasar la respuesta anticoagulante y promover, de esa manera, un estado de hipercoagulabilidad. 3) El estrés crónico (estrés laboral o estado socioeconómico bajo) se relaciona con un estado de hipercoagulabilidad, como queda reflejado por un aumento de moléculas procoagulantes, como el fibrinógeno y el factor VII, y una disminución de la fibrinólisis.

Otras situaciones estresantes, como las grandes catástrofes, han sido también aprovechadas para investigar su posible influencia en los eventos cardiovasculares agudos a través de la potenciación de los factores de riesgo, entre ellos el aumento de la presión arterial y de la viscosidad de la sangre. Kario, K et al. (1997) informan de los resultados de una investigación llevada a cabo con 42 pacientes mayores con hipertensión tratada y controlada, habitantes de una zona cercana al epicentro del terremoto de Hanshin-Awaji (El terremoto de Hanshin-Awaji, 7,2 de la escala de Ritcher, tuvo lugar en enero de 1995, originando 6.348 muertos y 33.000 heridos, destruyendo 170.000 viviendas y dejando 300.000 personas sin hogar). Los pacientes fueron estudiados entre 7 días y 14 días después del

terremoto en que todavía se experimentaban réplicas importantes del mismo. De acuerdo con el DMS-IIIR todos los pacientes experimentaron un estrés máximo. Los factores analizados fueron: presión arterial, perfil lipídico, fibrinógeno, dímero-D (marcador del recambio metabólico de la fibrina; está constituido por los fragmentos D, resultantes de la acción de la plasmina sobre la fibrina, unidos por un enlace covalente: el dímero-D se produce por la acción de la plasmina sobre la fibrina estabilizada por el factor XII o factor estabilizante de la fibrina), factores de la fibrinólisis (t-PA, PAI-1 y α_2-antiplasmina) y el vWF (marcador derivado de la célula endotelial). Después del terremoto todos estos parámetros, a excepción del perfil lipídico, experimentaron un incremento. Divididos los pacientes en dos grupos: con alto y moderado estrés, de acuerdo con el grado de lesión padecido por los miembros familiares y los daños materiales, los niveles de fibrinógeno, vWF, α_2-antiplasmina y t-PA sólo se incrementaron en el primer grupo (con alto estrés), en tanto que presión arterial, hematócrito y niveles de D-dímero aumentaron en ambos grupos. Todas estas alteraciones, a excepción del vWF, fueron transitorias, disminuyendo en 4-6 meses de haber tenido lugar el seísmo. En conclusión, el estrés inherente al terremoto indujo el incremento de la presión arterial, de la viscosidad de la sangre, del recambio metabólico de la fibrina y una estimulación prolongada de las células endoteliales.

Finalmente, parece que las hormonas sexuales femeninas influyen en la respuesta al estrés de diversos factores de la hemostasia. En mujeres sometidas a estrés mental se ha comprobado que las alteraciones en el recuento de leucocitos, del hematocrito, del fibrinógeno, del vWF y de la actividad del t-PA son más acusadas en la fase lútea que en la fase folicular (Jern, C et al., 1991).

Datos procedentes de un estudio experimental con ratas llevado a cabo por Jezova, D et al. (2003) ponen de manifiesto que la pentoxifilina disminuye el daño endotelial y la elevación del vWF, lo que sugiere que el tratamiento con pentoxifilina puede ser beneficioso para la prevención y tratamiento de estos trastornos relacionados con el estrés.

Mecanismo implicado en los efectos del estrés sobre la hemostasia

El sistema nervioso simpático ha sido implicado en la función hemostática pudiendo ser el mediador de los efectos del estrés agudo en la hemostasia. Von Känel, R et al. (2000) encuentran que la infusión de agonistas adrenérgicos modula *in vivo* la actividad de las moléculas de la coagulación y de la fibrinólisis originando un estado potencialmente hipercoagulable. Un estudio posterior de dichos autores muestra que cambios en los niveles basales de adrenalina y de noradrenalina, de acuerdo con los experimentados en situaciones de estrés, se

asociaron positivamente con la magnitud de la formación de trombina elicitados por un estresor mental de 12 minutos de duración si bien el dímero-D no correlacionó con los máximos niveles de catecolaminas (Von Känel, R et al. 2002). Además, los receptores adrenérgicos pueden ser relacionados con la respuesta hipercoagulable al estrés. Las hormonas de estrés, a través de la estimulación de los receptores β_2 adrenérgicos endoteliales, inducen la liberación a la circulación del factor VIII, del factor de von Willebrand y del t-PA almacenados en el endotelio. Asimismo, las catecolaminas activan las plaquetas a través de los β_2 receptores en tanto que los β_2 receptores tienen un efecto modulador de dicha activación y la sensibilidad del receptor β_2 adrenérgico se ha relacionado positivamente con los cambios inducidos por estrés en la TAT y en el dímero-D (Von Känel, R et al. 2002). Respecto al estrés crónico se piensa que, contrariamente al estrés agudo, disminuye la liberación de t-PA en efecto mediado por activación de los receptores vasculares β_1 adrenérgicos, lo que originaría una disminución en la inactivación del inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-1), consistente con la alteración de la capacidad fibrinolítica. En cualquier caso, queda por determinar si los cambios en el dímero-D pueden predecir riesgo coronario en sujetos estresados con o sin aterosclerosis.

CAPÍTULO 27

ESTRÉS Y CÁNCER

Hablar de cáncer es hablar de la aparición de un clon celular que escapa al control normal del crecimiento y diferenciación celular de forma que las células, por alteración irreversible de su material genético (ADN y ARN), se hacen autónomas en su crecimiento, capacidad invasora local y capacidad de diseminación metastásica.

La transformación de una célula normal en una célula maligna (carcinogénesis) se realiza a través de un proceso que tiene lugar durante mucho tiempo y en sucesivos estadios.

Carcinogénesis

En la carcinogénesis se pueden distinguir una serie de etapas sucesivas como son: iniciación, promoción y progresión tumoral.

A. Iniciación

Este proceso tiene lugar a nivel intracelular. Entre las alteraciones que tienen lugar en la célula normal se encuentran: 1) la pérdida de control del crecimiento y 2) modificaciones de la membrana (permeabilidad y transporte iónico alterados, cambios en las enzimas de superficie...), del citoesqueleto y de la expresión genética. Todo esto conduce a cambios del comportamiento biológico de la célula cancerígena, a alteraciones de la secreción proteica y enzimática y de la comunicación intercelular.

A nivel molecular la transformación tumoral viene marcada por alteraciones genéticas. Se conocen tres grupos de genes en relación con el proceso canceroso:

• Oncogenes: se originan por diversos mecanismos a partir de genes celulares normales, potencialmente oncogénicos, conocidos como "protooncogenes". Estos, en condiciones normales, codifican factores de crecimiento, receptores de membrana celular o intracelular, transductores celulares y factores de transcripción nuclear. La expresión o activación anormal o excesiva de los mismos, por medio de agentes transformantes o cancerígenos como pueden ser virus, agentes químicos (con actividad directa o indirecta), radiaciones ionizantes, hormonas, factores de crecimiento, factores genéticos o inmunosupresión, puede llevar a la transformación cancerosa.

• Genes supresores o antioncogenes: los genes supresores de tumor son una familia de genes normales que inducen a las células a producir proteínas que restringen el crecimiento y la división celular. Ellos son, por tanto, reguladores negativos de crecimiento y, cuando no están presentes en la célula o se encuentran inactivos a causa de mutaciones, las células dejan de crecer normalmente y adquieren propiedades proliferativas anormales, características de las células tumorales. Es decir, la alteración (inactivación o deleción) de los dos alelos de estos genes puede inducir la transformación tumoral. Los estudios moleculares han identificado hasta la fecha más de 17 genes supresores de tumores implicados directamente en el cáncer humano. Ellos codifican para una serie de proteínas localizadas en distintas regiones dentro de la célula, tanto en el citoplasma como en el núcleo. Los dos genes mejor caracterizados de esta clase codifican para las proteínas p53 y RB.11, que son genes para proteínas en el núcleo. RB codifica para la proteína pRB, uno de los principales controles del ciclo celular, involucrado en el retinoblastoma y cánceres de hueso, vejiga, células pequeñas de pulmón y cáncer de mama. p53 es un importante gen supresor llamado también el guardián del genoma; codifica para la proteína p53, la cual puede detener la división celular e inducir a las células anormales a la apoptosis; está involucrado en una gran cantidad de cánceres.

• Genes moduladores: son determinantes para la invasividad, metástasis o capacidad de generar respuestas inmunes. Entre ellos hay que incluir: los metastogenes en relación con el fenotipo metastásico, los genes supresores de metástasis y los que modifican la capacidad inmunógena de las células tumorales.

En definitiva, desde el punto de vista genético, en la carcinogénesis interviene la expresión de oncogenes o la inactivación de genes supresores aunque lo más frecuente es la combinación de estos dos factores.

En este estadío se altera de forma irreversible el material genético celular (ADN), dando lugar a una célula que puede desarrollarse y originar un clon de células malignas que heredan dicha alteración genética.

B. Promoción

Se caracteriza por el crecimiento y replicación del clon celular, lo que origina la masa tumoral. En este estadío es necesaria la presencia de agentes promotores o favorecedores. Estos agentes no son necesariamente carcinógenos. Se desconoce su mecanismo de acción, aunque se han señalado algunas acciones de los mismos como son el carácter mitógeno de algunos, el aumento de la síntesis de ADN de otros o la inhibición de la comunicación intercelular para otros. La acción de los promotores puede ser reversible y modulada por factores ambientales como dieta, hormonas y otros.

El resultado de estas dos fases es la constitución de un clon tumoral con propiedades nuevas que son transmitidas a las células hijas y que tienen carácter irreversible.

C. Progresión tumoral

Se caracteriza por la existencia de una neoplasia ya establecida y con carácter irreversible. En este estadio, y debido a la inestabilidad genética de las células neoplásicas, se van a producir alteraciones del cariotipo celular que tienen como consecuencia, por ejemplo, que el tumor adquiera la capacidad de desarrollar metástasis o desarrollar el fenotipo de resistencia a los agentes citostáticos.

Proceso metastásico

La metástasis puede definirse como la capacidad que tienen las células malignas de abandonar el tumor primario, migrar e implantarse en los tejidos de un órgano a distancia, proliferando y formando nuevos focos tumorales.

La diseminación metastásica está asociada a la infiltración o invasividad tisular local de las células tumorales, caracterizada por su propiedad de penetrar e invadir el tejido normal vecino al tumor. Esta característica también la presentan diversas células normales que poseen esta capacidad de abandonar su tejido de origen, como sucede en la respuesta inmune. Sin embargo, estos eventos que conducen a la proliferación de células normales, en lugares particulares, obedecen señales de control de la proliferación, vinculados la mayoría de las veces a la diferenciación o al fenómeno de la apoptosis, mientras que las células malignas escapan a estos controles, proliferando en los órganos diana y formando focos secundarios que frecuentemente son múltiples.

La diseminación metastásica es un evento clave en la historia natural del cáncer, ya que ella transforma una enfermedad circunscrita y potencialmente curable por un tratamiento local, en una enfermedad generalizada cuyo tratamiento es sistémico.

En la historia de un cáncer se pueden describir tres fases: a) Fase de crecimiento local, caracterizada por la transformación de una o varias células de un tejido a partir de la selección de un clon que origina el tumor primario. Aquí la noción de clon es relativa, ya que, en el momento de la detección, el tumor es heterogéneo por numerosos caracteres, sin descartar que sea posible encontrar elementos genéticos que prueben el origen común de las células. b) Fase de diseminación micrometastásica o migración de células tumorales aisladas o en pequeños grupos, originadas del tumor primario, que pueden permanecer latentes o proliferar y formar metástasis de forma inmediata, a medio o a corto plazo. Una característica de esta fase es la dificultad para descubrir las células tumorales aisladas o en microgrupos en órganos que no son siempre los órganos diana de la metástasis, como es el caso de la médula ósea en el cáncer de colon. c) Fase de proliferación de células tumorales en órganos alejados del tumor primario. Las células tumorales de un foco metastásico pueden migrar y formar nuevos focos, constituyendo una cascada metastásica; estos focos secundarios se forman a partir de células tumorales que hacen suponer que son particulares, ya que han sufrido una fuerte selección, en la que su velocidad de proliferación puede ser diferente a la del tumor primario. En unos casos, esta proliferación puede ser lenta ya que los nuevos focos aparecen después de un determinado tiempo de latencia que permite una evolución genética diferente a la del tumor primario; en otros casos, por el contrario, el crecimiento puede ser rápido y la velocidad de proliferación puede ser tal que lleve a la muerte del paciente en poco tiempo, sin que el tumor primario haya alcanzado el tamaño suficiente para poder ser detectado a tiempo; incluso puede darse la circunstancia de que el tumor primario haya desaparecido: es lo que puede ser denominado metástasis sin punto de partida conocido.

La diseminación metastásica ocurre esencialmente por dos vías: sanguínea y linfática. Que tenga lugar por una u otra vía depende del órgano y tejido donde se origine el tumor primario. Un factor también a considerar es la distancia entre los ganglios invadidos y el tumor primario que permite distinguir, desde el punto de vista clínico y en ciertos tipos de cáncer, diferentes potenciales evolutivos. Asimismo, hay que tener en cuenta que, desde el punto de vista biológico, la invasión a un ganglio proximal constituye una metástasis.

En el desarrollo del proceso metastásico podemos distinguir las siguientes fases:

1. Pérdida de cohesión intercelular.
2. Síntesis de enzimas proteolíticas.

3. Migración y motilidad.
4. Células metastásicas circulantes.
5. Resistencia a la anoïkis.
6. Implantación en un órgano diana.
7. Crecimiento de la metástasis.
8. Papel del sistema inmunológico del huésped.
9. Ambiente o "ecosistema" metastásico.

1. Pérdida de cohesión intercelular. La pérdida de la adhesión intercelular es una etapa necesaria para el proceso de migración celular. Sabemos que la adhesión celular está asegurada por estructuras complejas tales como los desmosomas y/o determinantes moleculares (moléculas de adhesión celular, CAM). Las CAM son glicoproteínas ubicadas en la superficie celular, aunque también se encuentran en la matriz tisular, constituyendo receptores celulares mediante los cuales se llevan a cabo las interacciones específicas célula-célula y célula-matriz. Estas glicoproteínas tienen en un extremo un grupo carboxilo (grupo carboxiterminal), que se encuentra fijo en el citoplasma y en el citoesqueleto. Inmediatamente después del grupo carboxiterminal se encuentra la región transmembrana, que atraviesa la membrana celular. El resto de la glicoproteína se ubica extracelularmente y termina en un grupo amino (grupo aminoterminal) que da la especificidad a la molécula para unirse a otras CAM. Respecto a las características generales, las CAM pueden ser «homofílicas» o «heterofílicas». Son «homofílicas» aquellas que se unen específicamente a otras CAM idénticas a ellas mismas, y «heterofílicas» las que lo hacen con otros receptores o CAM diferentes. Una determinada CAM puede unirse en forma homotípica, si lo hace con receptores ubicados en el mismo tipo de células que en el que ella se encuentra. La unión de CAM de células diferentes se llama "heterotípica". Hay CAM que son constitutivas de una célula y otras que requieren activación previa antes de expresarse. Las uniones adherentes son un tipo de unión que se establece entre células adyacentes. A través de ellas, contactan sus citoesqueletos y el tejido gana en resistencia. En las uniones adherentes, las proteínas transmembrana que establecen contactos homotípicos son las cadherinas. La principal cadherina en el tejido epitelial es la E-cadherina. Las cadherinas son una familia de moléculas de adhesión que permiten la asociación homofílica entre las células, manteniendo así la integridad del tejido. El dominio citosólico de E-cadherina interacciona con el citoesqueleto de actina a través de unas proteínas citosólicas denominadas β-catenina y α-catenina. La α-catenina interacciona directamente con componentes del citoesqueleto. Otra catenina, la p120-catenina, también interacciona con la fracción citoplásmica de la E-cadherina. La alteración de la adhesión celular mediada por cadherina se asocia con frecuencia con la fosforilación en tirosinas de p120 y β-catenina. (*Las cateninas α y β son proteínas que participan en la unión de las cadherinas al citoesqueleto*).

En los cánceres, para que las células epiteliales malignas invadan el tejido cercano y lleven a cabo las metástasis, se considera como prerrequisito que se disocien fácilmente del resto de las otras células tumorales que forman parte del crecimiento primario y, a la vez, que aumente su movilidad celular. Dichos eventos son favorecidos por la pérdida de la expresión de la E-cadherina. Un estudio puso de manifiesto que bloquear la E-cadherina en las células cancerosas las convirtió de no invasivas en invasivas. En las líneas celulares tipo adenocarcinoma, la expresión de E-cadherina está muy disminuida si bien se encuentra distribuida por toda su superficie; las líneas celulares tipo carcinoma epidermoide presentan menor alteración de la E-cadherina, ya que en algunas zonas celulares se ha podido observar un ligero patrón lineal que quedaba enmascarado pues esta molécula se encuentra también distribuida por toda la superficie celular. Por el contrario, las líneas celulares de carcinoma de células pequeñas no expresan la E-cadherina. Estos resultados sugieren que la transformación maligna genera una alteración en la expresión de la E-cadherina, la cual se encuentra reducida y desorganizada en los carcinomas epidermoides; dicha alteración es mucho más marcada en los adenocarcinomas, mientras que la molécula está ausente en los carcinomas de células pequeñas. Este comportamiento pudiera asociarse al aumentado potencial agresivo observado en estas neoplasias pulmonares.

Entre estas moléculas de adhesión destaca la E-cadherina, del tejido epitelial, siendo el prototipo de los sistemas adhesivos intercelulares. Es ésta una molécula transmembrana, que en presencia de calcio se une a una estructura idéntica presente en la célula adyacente. Está demostrado que la pérdida de función adhesiva está asociada al potencial metastásico en numerosos tipos de cáncer y ello va ligado a diferentes alteraciones como son una mutación, una disminución o la pérdida de expresión y la alteración de la interacción cadherina/catenina. Las alteraciones cualitativas y cuantitativas de estas moléculas ocasionan indirectamente una pérdida de función de la E-cadherina, lo cual se observa en muchos tumores agresivos; por otra parte, la E-cadherina es considerada como un supresor de la metástasis.

2. Síntesis de enzimas proteolíticas. La liberación de las células tumorales está también relacionada con la síntesis de enzimas líticas que a través de la degradación del ambiente celular contribuyen al desprendimiento de las células metastásicas. Numerosas enzimas han sido identificadas y relacionadas con el potencial metastásico de las células tumorales. Muchas de estas enzimas son sintetizadas por las células tumorales, tales como las metaloproteasas (MMPs), las catepsinas y las glicosilasas. Las MMPs tienen en común un núcleo de zinc (Zn), el cual corresponde a un sitio catalítico responsable de su función enzimática y una extremidad "pro" que bajo una señal catalítica permite la transición de una pro-enzima no activa a una enzima activa. Otros tipos de enzimas son sintetizados por las células normales bajo

la influencia de las células tumorales, tales como estromelisina-3 y la urocinasa. En cultivos de fibroblastos y células epiteliales de carcinomas mamarios se han podido identificar varios factores solubles capaces de estimular la producción de la colagenasa-3, como la IL-1 y el factor de crecimiento TGFβ que son sintetizados y secretados por las células epiteliales tumorales e inducen la expresión de la colagenasa-3 en las células del estroma adyacentes al tumor. Estas enzimas liberadas al medio extracelular se acoplan a receptores presentes en las células tumorales invasivas y esta unión desencadena la reacción de lisis. Las enzimas señaladas son relativamente específicas de un determinado sustrato, como por ejemplo la colagenasa, pero su activación genera a su vez la activación de otras enzimas en la zona de lisis lo que constituye un proceso de lisis en cascada. Algunas MMP pueden regular la formación de nuevos vasos escindiendo el plasminógeno y generando angiostatina, un potente inhibidor de la angiogénesis, lo que supone un efecto inhibidor de la metástasis. Los inhibidores de las proteasas desempeñan una función esencial en la regulación de la actividad proteolítica, siendo producidas por el organismo o por la misma célula tumoral, siendo capaces de bloquear su acción, por lo que podrían funcionar como proteínas supresoras de las metástasis. De gran interés es la capacidad de degradación enzimática que depende de un equilibrio entre las enzimas proteolíticas y sus inhibidores.

3. Migración y motilidad. Numerosas células, entre ellas las tumorales, están dotadas de motilidad, poseyendo factores que estimulan esta propiedad: el factor autocrino de motilidad o factor *scatter*, aislado de células en cultivo y que tiene la propiedad de favorecer la dispersión; el TNF, que actúa también como factor de motilidad de las células tumorales e interacciona con un receptor específico; el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), sintetizado por numerosos tipos celulares, como las células endoteliales, que moviliza las células haciéndolas invasivas. La migración de las células es un fenómeno complejo en el cual se necesita la intervención de moléculas de adhesión, como la integrina $\alpha V\beta$-5 y también de factores de degradación, como el activador del plasminógeno. Hay que destacar que fragmentos de la matriz extracelular, liberados de la degradación enzimática del estroma, estimulan la motilidad celular.

4. Células metastásicas circulantes. La presencia en la circulación sanguínea o linfática de células tumorales ha sido demostrada, siendo un fenómeno posible en la medida en que el tumor primario desarrolle una neo-angiogénesis. Las células tumorales producen factores angiogénicos que pueden inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos. El melanoma ilustra perfectamente esta etapa: su pronóstico depende del tamaño del tumor primario, ya que, si su diámetro es inferior a 0,76 mm, son avasculares y no metastáticos, mientras que un diámetro superior a 0,9 mm ya presenta neo-vascularización y la posibilidad de que se asocie a la metástasis es muy alta. Estas observaciones son aplicables a otros tumores,

tales como el carcinoma *in situ* de vejiga, riñón y cuello de útero, que permanecen avasculares y de pequeño diámetro durante muchos años. El aumento de crecimiento determina la invasión local y diseminación metastásica, que caracteriza la etapa maligna; por tanto, en carcinomas avanzados es concomitante a la aparición de micrometástasis. Esto hace pensar que el fenómeno de latencia de ciertas metástasis, algunas veces silenciosas durante años, se explica por su incapacidad de promover la angiogénesis, aparte de que las células tumorales circulantes presentan una viabilidad y una capacidad de proliferación frecuentemente limitada. Una vez que el tumor ha llegado a un determinado volumen precisa de nuevos vasos sanguíneos, proceso que parte de las células endoteliales y que constituye la *angiogénesis*. Dichas células, al igual que otras células normales embrionarias y adultas, llevan a cabo fenómenos activos de remodelación de la matriz tisular para crear nuevos vasos sanguíneos. Los nuevos capilares en proliferación tienen membranas basales fragmentadas y son porosos, lo que permite la penetración de las células tumorales con más facilidad que en los vasos maduros. Diversos productos proteicos inducen el crecimiento de las células endoteliales en el seno de una masa neoplásica. El más estudiado de los factores angiogénicos y el que genera la respuesta más prominente es una variante del factor de crecimiento fibroblástico, el bFGF. Otras moléculas son el factor de crecimiento epidermal (EGF), el factor de crecimiento transformante (TGFα), el factor de crecimiento hepático (HGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor VIII de la coagulación, la IL-4 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Factores celulares como los linfocitos, macrófagos, mastocitos, fibroblastos, histiocitos y pericitos (células murales de los capilares) y la matriz extracelular (cuyos componentes tienen un potente efecto quimiotáctico sobre las células endoteliales) completan los factores de la angiogénesis. Un hecho que hay que tener en cuenta es que, si las células están adaptadas a un crecimiento en contacto con un sustrato, no crecerán en suspensión y su supervivencia dependerá de la capacidad de resistir a las agresiones mecánicas, como choques debido a la presión sanguínea, elongación y fricción en los capilares sanguíneos. Se ha demostrado que solo una fracción de células tumorales sobrevive a este tipo de condiciones y que estas células resistentes muestran un elevado potencial metastásico. La agregación plaquetaria es aprovechada por las células tumorales tanto para protegerse de las agresiones mecánicas como para adherirse a las paredes de los vasos sanguíneos, además de protegerse de la toxicidad de los linfocitos NK.

5. Resistencia a la anoïkis. Las células normales, epiteliales y endoteliales, cuando pierden contacto con las proteínas de la matriz extracelular, activan una forma de apoptosis denominada "anoïkis" (*Otra señal que puede desencadenar la eliminación por apoptosis de una célula dentro de determinado tejido, es la pérdida de adhesiones con la matriz que lo rodea. Este tipo de apoptosis por*

desarraigo se denomina «anoikis» que, además de eliminar las células que ya han dejado de formar parte del tejido al perder sus conexiones a él, evita que se puedan unir a matrices en otras localizaciones originando una displasia. La anoïkis se descubrió en células epiteliales y endoteliales, y se ha documentado "in vivo" en un tejido como la piel que está sujeto a un recambio constante). Se sabe que la interacción de las integrinas con la matriz extracelular activa cinasas específicas de la placa de adhesión focal (FAK, *Focal Adhesión Kinase),* como la tirosincinasa, lo cual hace que tal fosforilización se oponga al desencadenamiento de señales apoptóticas que se generan por la pérdida de contacto. Esto hace pensar que la supervivencia de las células tumorales circulantes es debida a una resistencia al fenómeno de anoïkis. (*A propósito de este fenómeno hay que señalar que existe una verdadera conexión entre la matriz extracelular y el citoesqueleto celular, a través de un mecanismo conocido como adhesión focal, que es un elemento dinámico de unión. Las adhesiones focales sirven como estructuras de soporte para permitir la unión del filamento terminal de actina intracelular con la matriz extracelular. Además de la actina, en estas uniones participan una serie de proteínas estructurales como la α-actínica, vitronectina, vinculina, tensina, talina, que constituyen un complejo receptor integrina que actúa también como unidad*).

6. Implantación en un órgano diana. La adhesión de las células metastásicas en los tejidos de un órgano se lleva a cabo en el momento en que mecánicamente exista una disminución del flujo sanguíneo, específicamente dentro de un capilar, permitiendo así a las células tumorales establecer contacto directo con el sustrato, teniendo acceso realmente a dos tipos diferentes de sustrato: las células endoteliales y la membrana basal subyacente, donde la adhesión heterotípica entre las dos células interactuantes se realiza por la existencia de estructuras moleculares presente en una de ellas, mientras que la otra manifiesta un receptor.

7. Crecimiento de la metástasis. Una vez que las células malignas han llegado a su destino se puede producir la proliferación de las mismas, en unos casos de forma espontánea e inmediata y en otros de forma retardada. Un ambiente propicio para el crecimiento de los focos metastáticos depende de dos factores: a) vascularización del órgano diana que asegura un abundante abastecimiento sanguíneo; b) presencia de factores de crecimiento tisular sintetizados *in situ*. En este punto las células tumorales metastásicas son sensibles a numerosos factores de crecimiento tanto circulantes como tisulares, entre los que tenemos las citocinas, que estimulan el crecimiento y que pueden originarse en las células endoteliales y macrófagos (IL-1) o en los fibroblastos (IL-6) o también en las células del órgano invadido. Por otra parte, las citocinas inhibidoras del crecimiento tales como el TGFβo el TNF podrían influir en el

crecimiento de estas células malignas, manteniéndolas aisladas en forma de micrometástasis.

8. Papel del sistema inmunológico del huésped. El sistema inmunológico juega un papel relevante en la prevención de la metástasis. Una de sus funciones es la eliminación tanto de las células tumorales circulantes como de las micrometástasis. Aunque más adelante se tratarán en detalle los sistemas inmunes antitumorales, hay que significar que pese a las evidencias de una respuesta hacia las células transformadas, usualmente el crecimiento de los focos tumorales indica que existe una falla de la vigilancia inmunológica. Aunque existen muchos problemas por resolver, ya se conoce lo suficiente como para saber el papel que juegan algunos de los elementos celulares inmunológicos, como los linfocitos T, las células NK y los macrófagos. En el caso de los linfocitos T, por ejemplo, éstos reconocen los epítopes (antígenos) celulares cuando están asociados a los antígenos de histocompatibilidad (HLA) y sumado a ello, en la interacción entre la célula tumoral y el linfocito, están implicadas igualmente moléculas de adhesión, tal como es el caso del determinante molecular B7. Se ha observado que cuando existe una represión en la expresión de HLA o disminución en la expresión de B7, no hay reconocimiento antigénico por parte de los linfocitos T; además en el caso de represión de HLA, las células tumorales deben ser reconocidas por los linfocitos NK; sin embargo, las experiencias muestran que la capacidad de lisis por parte de estos linfocitos es muy limitada, con la consecuente formación de metástasis. Además, la defectuosa expresión de determinadas moléculas de adhesión, por parte de una célula tumoral, puede tener implicaciones inmunológicas importantes, ya que pueden convertirse en células capaces de evadir los mecanismos normales de citotoxicidad. Así, las células del linfoma de Burkitt son resistentes a la lisis mediada por linfocitos T citotóxicos debido a la baja expresión del LFA-1 (antígeno asociado a la función leucocitaria). En cuanto a los macrófagos, su estimulación, por numerosos agentes, muestra una efectiva capacidad en reducir la formación de metástasis.

9. Ambiente o "ecosistema" metastásico. El sitio de implantación de las células metastásicas depende de algunos factores entre los que destaca la localización del tumor primario y las vías de dispersión, que pueden ser linfáticas o venosas. Las metástasis son más frecuentes en algunos órganos diana, en especial en los más vascularizados; sin embargo, este factor no es siempre determinante, ya que las células tumorales circulantes establecerán una colonización metastásica si ellas encuentran, en el sitio de implantación, los diferentes factores necesarios para su adhesión y proliferación. De existir estas condiciones, se constituiría un medio ambiente propicio para la proliferación y desarrollo de las células emigrantes que pudiéramos llamar "ecosistema metastásico".

Metástasis y neurotransmisores

La migración activa de las células de un tumor, requisito crucial para el desarrollo de metástasis y progresión del cáncer, es regulada por diversas sustancias entre las que hay que destacar a los neurotransmisores. La mayoría de los pacientes que padecen cáncer mueren no por el tumor primario sino por las metástasis. Para que se puedan desarrollar las metástasis es preciso que las células del tumor metastatizante adquieran la capacidad de migración activa; es decir, la migración de las células tumorales es un requisito previo para la invasión tumoral y las metástasis. Y esta actividad migratoria no es solamente una propiedad intrínseca de las células tumorales sino que es una función celular regulada por sustancias similares a las que intervienen en la actividad migratoria de los leucocitos.

Masur, K et al. (2001), partiendo del hecho de que las células del cáncer de colon SW 480 muestran una alta expresión de receptores β-adrenérgicos, estudiaron la influencia de la norepinefrina en la migración de estas células poniendo de manifiesto que la actividad locomotora espontánea de las células pasaba de un 25% a un 65%. La vía de señalización intracelular involucraba a la PTK (*protein tirosin kinasa*). Esta actividad migratoria de las células del cáncer de colon SW 480 inducida por NA disminuye con el GABA por reducción del AMPc, en efecto mediado por receptores $GABA_B$, que origina la inhibición del secuestro del calcio, interrumpiendo el ciclo intracelular del calcio (Joseph, J et al., 2002). En otro estudio con cultivos de células tumorales (células de cáncer de mama MDA-MB-468 y células del cáncer de próstata PC-3), Lang, K et al. (2004) han podido demostrar que la noradrenalina, la dopamina y la SP inducían la migración de células tumorales en efecto mediado por receptores β_2, D2 y NK-1, respectivamente. Un estudio reciente efectuado con ratones BAL/c atímicos pone de manifiesto por primera vez un incremento de metástasis *in vivo* con la aplicación de NA mediante una bomba microosmótica, efectos que resultaron inhibidos con el propanolol (Palm, D et al., 2005).

El mecanismo mediante el cual los neurotransmisores pueden facilitar el desarrollo de metástasis es doble: a) mediante la liberación de calcio por el retículo endoplasmático, que promueve la actividad migratoria; y b) a través de cambios en la expresión génica hacia un tipo celular sumamente movible, en efecto mediado por el factor de transcripción CREB (Figura 27.1). Otras sustancias estimulantes de la actividad migratoria de las células del cáncer de mama son la met-encefalina y la bombesina (Drell, TL et al., 2003).

Además de los neurotransmisores, las quimiocinas y sus receptores han sido implicados en la migración celular tumoral y en las metástasis. Muller, A et al.

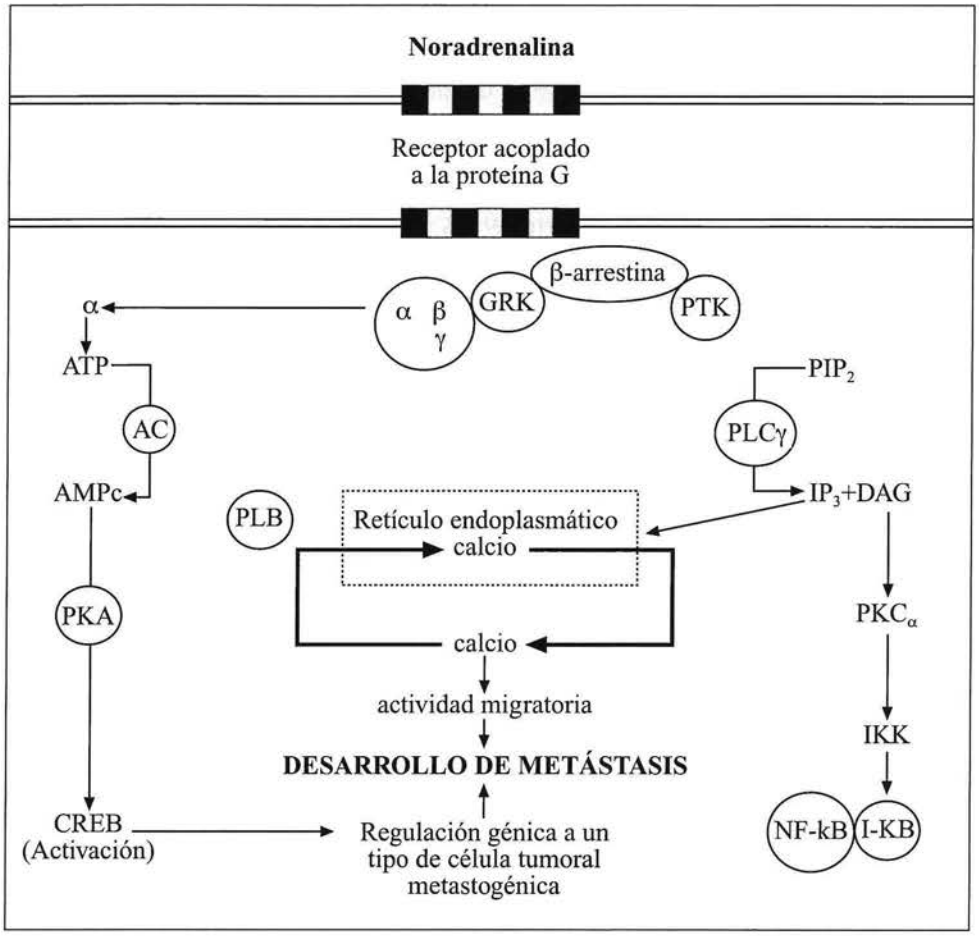


FIGURA 27.1. Esquema de las vías de transducción de señales inducidas por la noradrenalina que conducen a un tipo de célula tumoral metastogénica. PTK = proteína tirosincinasa. PLC = fosfolipasa C. PKC = proteincinasa C. PKA = proteincinasa A. IKK = I-kB-α-cinasa. PIP2 = fosfatidil-inositol-bifosfato. IP3 = inositol-trifosfato. PLB = fosfolamban. NFkB = NF-kappa B. (Modificado de Lang, K et al., 2004).

(2001) informan que los receptores de quimiocinas CXCR4 y CCR7 están altamente expresados en las células del cáncer de mama. Sus respectivos ligandos CXCL12/SDF-1α y CCL21/6kine muestran niveles pico de expresión en los órganos que constituyen el primer destino de las células metastásicas del cáncer de mama. En estas células, la activación de CXCR4 o CCR7 media la polimerización de actina y la formación de pseudópodos con la subsecuente inducción de una respuesta quimiotáctica e invasiva. La neutralización de las interacciones de

CXCL12/CXCR4 interfiere significativamente las metástasis del cáncer de mama hacia los ganglios linfáticos y el pulmón. Otros tumores malignos como el melanoma, que tienen un modelo de metástasis similar al del cáncer de mama, expresan altos niveles de CCR10 además de CXCR4 y CCR7.

Un estudio experimental de Sood, AK et al. (2006) muestra los efectos de las hormonas de estrés [cortisol, noradrenalina (NA) y adrenalina (ADR)] en la capacidad invasora de tres líneas celulares de cáncer de ovario (EG, SKOV3 y 222). Los mayores efectos en la capacidad invasora de dichas células se obtuvieron con la NA mientras que el cortisol sólo mostró efectos en el crecimiento e infiltración tumoral de la línea celular SKOV3. La NA aumentó la expresión en la célula tumoral de las metaloproteinasas de matriz MMP-2 y MMP-9 en las células SKOV3 y EG. El potencial invasor de la célula tumoral inducido por NA resultó abolido por la utilización del propanonol y por inhibidores de las metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9. El tratamiento con isoproterenol originó un aumento del volumen tumoral y del nivel de infiltración en un modelo *in vivo* con implantación de células SKOV3ip1. Estos hallazgos proporcionan evidencia experimental directa de que las hormonas de estrés pueden aumentar el potencial invasor de las células del cáncer ovárico en efecto, probablemente mediado por metaloproteinasas de matriz. [*Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) constituyen una familia de enzimas proteolíticas (Zn dependientes) que se encargan del remodelado de la matriz extracelular (MEC) y que en conjunto pueden degradar todos los constituyentes de la misma. Se conocen varias subfamilias de MMPs: "colagenasas" (MMP-1, MMP-8, MMP-13), que degradan el colágeno del tejido conectivo; "gelatinasas"(MP-2 y MMP-9), que actúan sobre los colágenos tipo IV, V, VII y X, la elastina y los colágenos desnaturalizados; las "estromelisinas" (MMP-3, MMP-10 y MMP-11), cuyo sustrato son los proteoglicanos y procolágenos, entre otros; la "matrilisina" (MMP-7), que degrada también proteoglicanos, procolágenos, fibronectina, etc; la "metaloelastasa" (MMP-12), que actúa sobre la elastina insoluble, el colágeno IV, proteoglicanos, etc; la "metaloproteinasa de membrana", que degrada la fibronectina, la laminina y otras MMPs. Las MMPs intervienen en la mayoría de los procesos fisiológicos que precisan el recambio de la MEC y tienen un papel bien definido en la proliferación, la apoptosis y la morfogénesis tisular. Altos niveles de algunas MMPs se han asociado, entre otros procesos, a la diseminación de metástasis tumorales. La liberación de factores solubles por las células tumorales induce la producción de enzimas proteolíticas por las células del estroma adyacente. Estas enzimas son activadas en un proceso proteolítico en cascada localizado en la membrana de las células tumorales. Finalmente, las enzimas solubles liberadas degradan la matriz extracelular e inician el proceso de invasión y metástasis*].

Inmunidad tumoral

En estudios clínicos y de neoplasias experimentales se ha constatado que las células tumorales pueden expresar antígenos diferentes de los propios de las células normales, como consecuencia de la transformación celular.

Los antígenos descritos han sido varios:

- Antígenos específicos de un tumor: generalmente corresponden a mutaciones de proteínas celulares.

- Antígenos compartidos por distintos tipos de tumores:
  - Antígenos oncofetales (antígeno carcinoembrionario y α-fetoproteína).
  - Proteínas de choque térmico.
  - Antígenos de diferenciación (que se pueden encontrar también en células normales).
  - Antígenos inducidos por virus oncogénicos.

Mecanismos mediante los cuales el estrés puede influir en el inicio o progresión del cáncer

Al menos teóricamente, los mecanismos a través de los que se puede establecer una relación entre el estrés y el cáncer son:

1. Mecanismo inmune
2. Mecanismo hormonal
3. Mecanismo conductual, que tendría lugar a través de los cambios de comportamiento que induce el estrés y que hemos denominado en otro capítulo como "conductas de riesgo derivadas del tabaquismo, del consumo de alcohol y de alteraciones en la alimentación", fundamentalmente.
4. Otros mecanismos

1. Mecanismo inmune

Los elementos constitutivos del sistema inmune, humorales y celulares, conforman, de alguna manera, un sistema de defensa antitumoral. Pero, como sabemos (ver Capítulo 13), el estrés tiene, a su vez, efectos claros sobre el sistema inmune. La alteración funcional del mismo inducida por estrés puede constituirse como factor que puede potenciar el desarrollo de procesos tumorales.

A. Sistemas antitumorales del organismo

La existencia de los antígenos tumorales puede activar el sistema inmune, siendo varios los elementos celulares y humorales que pueden estar implicados en la defensa antitumoral:

- linfocitos CD4+ y CD8+
- células NK
- linfocitos LAK
- Monocitos y macrófagos
- IL-2
- linfocitos B: anticuerpos

Linfocitos CD4+

Son estimulados por fragmentos del antígeno tumoral asociado a moléculas de histocompatibilidad de clase II, siendo la respuesta su proliferación y secreción de citocinas que actúan estimulando otras células efectoras con acción antitumoral. La mayoría de las células tumorales expresan moléculas MHC clase I, pero no II, de forma que los linfocitos CD4+ no pueden reconocer de modo directo las células tumorales, dependiendo, pues, de células presentadoras de antígeno como los macrófagos. Una vez estimulados, activan células citotóxicas, células NK, macrófagos y células B y producen linfocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), que pueden ocasionar lisis directa de las células tumorales.

Linfocitos CD8+ (citotóxicos)

El sistema de linfocitos T citotóxicos tiene gran trascendencia en la defensa contra agentes virales, bacterianos o parasitarios y frente al crecimiento de células tumorales; también interviene en el rechazo de órganos trasplantados. Estos linfocitos se desarrollan a partir de linfocitos T que expresan CD3 asociado al TcR y CD8, pero carecen de actividad citotóxica; la adquieren:

a) cuando reconocen el antígeno presente en la célula diana, gracias al receptor TcR que se une a los antígenos presentados por moléculas del sistema MHC clase I;

b) por la acción de citocinas: IL-2, IL-4, IL-6, IFN-γ (producidas por células Th1).

Por otro lado, la acción lítica de los linfocitos CD8+ precisa otra condición: que las células diana y el linfocito citotóxico presenten idéntica molécula de histocompatibilidad. El mecanismo de la lisis consiste básicamente en:

- Reconocimiento del antígeno y formación del conjugado célula diana-linfocito.
- Activación del linfocito.
- Liberación de perforina (proteína formadora de poros que facilita el paso de iones e induce la lisis por hinchazón osmótica) y de granzimas que degradan el ADN de la célula maligna.
- Separación de ambas células.
- Finalmente, muerte celular por apoptosis o lisis osmótica.

Según parece, los linfocitos citotóxicos CD8+ son especialmente importantes en los tumores inducidos por virus.

Células NK

Actúan originando la lisis de células tumorales en individuos no sensibilizados mediante un mecanismo similar al de los linfocitos citotóxicos. Son capaces de alisar espontáneamente ciertos tipos de células tumorales, principalmente tumores linforreticulares. Sin embargo, su importancia radica en la capacidad que tienen para disminuir el riesgo de metástasis, debido a su localización en la sangre periférica y en los órganos linfáticos, como el bazo.

Linfocitos LAK

Sabemos que son células NK activadas por la IL-2. Lisan un mayor rango de células tumorales que las células NK. Tienen capacidad para lisar células neoplásicas resistentes a las células NK, respetando las células normales. Los precursores de estas células se encuentran en la sangre, los órganos linfáticos (timo, bazo, ganglios linfáticos), la médula ósea y el conducto torácico.

Monocitos y macrófagos

Desarrollan su actividad antitumoral sobre todo cuando se encuentran activadas por el interferón gamma (IFN-γ), empleando para dicho fin enzimas lisosómicos,

óxido nítrico y factor de necrosis tumoral; también actúan como células presentadoras de antígeno, para iniciar la respuesta inmunitaria. Además de TNF, producen IL-1 y FEC-GM (*Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos*), que están involucrados directa o indirectamente en múltiples eventos antitumorales.

IL-2

Esta citocina aumenta la actividad de las células NK, como ya hemos señalado anteriormente.

Anticuerpos

Con clara acción antitumoral, únicamente, *in vitro* (junto al complemento, células NK y macrófagos), pero no *in vivo*.

Para que el sistema inmune pueda llevar a cabo una adecuada defensa antitumoral se deben cumplir cuatro condiciones:

- Que el tumor exprese antígenos únicos accesibles al sistema inmune.
- Que el sistema inmune sea competente para actuar contra el antígeno tumoral.
- Que no existan influencias que bloqueen o supriman la respuesta inmune.
- Que el número de células tumorales sea el adecuado para que el sistema inmune localice y elimine el tumor; si dicho número es muy pequeño, no será posible su eliminación por el sistema inmune.

Por otro lado, las células tumorales pueden escapar a la vigilancia inmunológica, lo cual puede ocurrir debido a distintas posibilidades:

- El huésped es incapaz, desde el punto de vista genético, de llevar a cabo una respuesta inmune contra el antígeno tumoral, lo que conlleva una disminución de la respuesta antitumoral.
- Ausencia de antígenos tumorales o alteración del MHC clase I por la célula tumoral; esto se traduciría en una disminución de la capacidad inmunógena del tumor.
- El tumor es reconocido, pero, cuando la respuesta inmunológica se ha organizado, el tumor ha crecido lo suficiente para eludir el control del sistema inmune.

- El tumor tiene un índice de crecimiento muy rápido o bien resulta inaccesible, lo que, a pesar de la puesta en marcha de la respuesta por parte del sistema inmune, conduce a la progresión del tumor.
- Liberación de sustancias del tumor que impiden el desarrollo de la respuesta inmune.

De cualquier forma, la inmunovigilancia parece operar fundamentalmente contra tumores linforreticulares y/o tumores asociados con virus. No existen pruebas suficientes de que funcione con eficacia contra tumores epiteliales, como son el de mama, pulmón o colon.

Algunos autores (Holden, RJ et al., 1998) intentan explicar la posible asociación entre estrés, depresión y cáncer a través de las alteraciones de las citocinas halladas en estos procesos. Así, el estrés se asocia con un aumento de la expresión de IL-1β y TNFα y disminución de la expresión de IL-2, del IFN-γ, de moléculas del complejo MHC clase II y de la actividad de las células NK, y la depresión se asocia, fundamentalmente, con un aumento de IFN-γ e IL-1β y disminución de la actividad de las células NK. La mayoría de los carcinomas relacionados con órganos se asocian con aumento del TNFα, que inhibe la actividad de la PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), enzima que inicia la activación vía MHC clase I. La elevación sostenida de TNFα inhibe la actividad de la PTPasa que tiene como resultado la disminución en la superficie celular de la expresión de las moléculas del MHC clase I, por lo que las células malignas pueden escapar a la vigilancia inmunológica. Por tanto, estrés y depresión podrían favorecer la progresión del tumor a través de la inhibición de la expresión de las moléculas MHC I y II y de la disminución de la actividad de las células NK.

Otros investigadores (Romero, LM et al., 1992) apoyan la influencia del estrés en el crecimiento de tumores derivados de virus. Algunos rasgos tempranos de la transformación celular incluyen el aumento del número de transportadores de glucosa y el incremento en el índice de captación de glucosa. Este fenómeno de adaptación se acomoda al aumento de los requerimientos de energía necesarios para el crecimiento neoplásico. Los glucocorticoides (GC) inhiben el transporte de glucosa en diversos tejidos. (Esta vía es uno de los mecanismos por los que la concentración de glucosa se eleva en el estrés). Los autores observaron que en el sarcoma de Fujinami, los fibroblastos transformados por virus se hicieron resistentes a esa acción de los GC tanto *in vitro* como en ratas. Es decir, si los GC tienen un efecto catabólico en los fibroblastos no transformados (inhibición del metabolismo y de la concentración de ATP), en las células transformadas por los virus ocurriría

todo lo contrario. De esta forma, durante el estrés, la glucosa podría ser derivada de forma preferentemente a tales tumores, hecho favorecido por la resistencia de los fibroblastos transformados al efecto inhibidor de los GC en el transporte de glucosa.

B. Estrés y desregulación del sistema inmune

Un amplio número de estudios asocian estrés y desregulación del sistema inmune. En particular, disminución de la proliferación de los linfocitos y disminución de la citotoxicidad de las células NK son datos descritos en la literatura en relación con el estrés. Según los datos procedentes de un metaanálisis llevado a cabo por Zorrilla, EP et al. (2001), el estrés y la depresión comparten diversas alteraciones sobre el sistema inmune: leucocitosis, incremento de la proporción CD4/CD8, disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos a mitógenos y disminución de la citotoxicidad de las células NK. Otros autores ponen de manifiesto que la citotoxicidad de las células NK puede sufrir una regulación a la baja por el estrés en efecto mediado por un mecanismo neuroendocrino. Por otra parte, citocinas como el IFN-γ y la IL-2 pueden realzar la citotoxicidad de las células NK y LAK. Existen evidencias de que el estrés puede modular la síntesis de ambas citocinas por los leucocitos de sangre periférica tratados con mitógenos (Dobbin, JP et al., 1991; Glaser, R et al., 1987). El IFN-γ es un importante regulador de las células NK, estimulando su crecimiento y diferenciación, así como reforzando su capacidad para destruir células diana (Herberman, RB 2001). Un estudio llevado a cabo con 40 estudiantes de Medicina de 2º año pone de manifiesto un descenso drástico de la producción de IFN-γ por linfocitos estimulados con Con A (niveles medios basales de 2000 u/ml a 80 u/ml) durante los exámenes finales (Glaser, R et al., 1986); estos resultados fueron reproducidos posteriormente por Dobbin, JB et al. (1991).

Los estudios con cuidadores de enfermos de Alzheimer han proporcionado datos sobre las consecuencias inmunológicas del estrés crónico en personas de edad. Kiecolt-Glaser, JK et al. (2002) examinaron las diferencias existentes en la actividad de las células NK entre cuidadores actuales, cuidadores de enfermos ya fallecidos y un grupo de control. De acuerdo con los resultados obtenidos por Irwin, M (1987) no se encontraron diferencias en la citotoxicidad de las células NK en leucocitos periféricos tratados con mitógenos (LPTM) en los tres grupos estudiados. Sin embargo, los leucocitos periféricos de los cuidadores actuales y anteriores tenían una respuesta de las células NK significativamente menor al IFN-γ o IL-2 recombinantes *in vitro*. Además, los cuidadores con menor respuesta de las células NK a ambas citocinas informaron de un apoyo social

significativamente menos positivo, menor proximidad emocional en sus contactos sociales y más visitas médicas por síntomas correspondientes a enfermedades infecciosas respecto de los cuidadores con mayor respuesta al menos a una de los dos citocinas. Estos resultados han sido reproducidos con preparaciones de células efectoras enriquecidas con células NK (BA, Esterling, BA, 1994).

Otros estudios han mostrado una relación entre citotoxicidad de las células NK y diversas situaciones personales como: a) el desamparo. Irwin, M et al. (1988) informan de una disminución de la actividad de las células NK y aumento de los niveles de cortisol en mujeres cuyos maridos habían fallecido recientemente; b) escaso apoyo social. Baron, RS et al. (1990) muestran que en los cónyuges de pacientes con cáncer con menor apoyo social los niveles de citotoxicidad de las células NK eran más bajos; c) hostilidad. En un estudio con recién casados los que mostraban mayor hostilidad durante la discusión con el cónyuge de problemas matrimoniales tenían una reducción más acusada en la actividad de las células NK 24 horas después (Kiecolt-Glaser, JK et al., 1993). Asimismo estudios experimentales con ratones muestran que los estresores sociales no solo disminuyen la citotoxicidad de las células NK sino que realzan o refuerzan la metástasis de los tumores (Stefanski, V, 2001; Wu, W et al., 2000). Considerados globalmente, estos estudios demuestran que el estrés puede originar una desregulación de la función de las células NK, incluyendo depresión de la respuesta estimuladora de las células NK a las citocinas. Otros factores de riesgo pueden actuar conjuntamente con los factores psicosociales para alterar la función inmune. Así, por ejemplo, el hábito de fumar y la depresión pueden tener efectos sinérgicos en la reducción de la actividad de las células NK (Jung, W & Irwin, M, 1999).

En un estudio reciente, Lutgendorf, SK et al. (2005) han investigado los efectos del estrés psicosocial en las células inmunes del microambiente tumoral. Un grupo de 67 pacientes que se encontraban a la espera de cirugía por presentar una masa abdominal sospechosa de cáncer de ovario completó una encuesta psicológica para evaluar el distrés y el apoyo social. Paralelamente se les extrajo sangre antes de la intervención quirúrgica para evaluar la actividad de las células NK. Del total de pacientes, cuarenta y dos fueron diagnosticadas de cáncer de ovario y el resto, de afecciones benignas. A todas las pacientes se les determinó la actividad de las células NK en el líquido ascítico y en los linfocitos del infiltrado tumoral. Los resultados mostraron que en las pacientes con cáncer la actividad de las células NK era significativamente menor en sangre periférica y también en el infiltrado tumoral en comparación con la actividad NK de sangre periférica y del líquido ascítico. El distrés psicológico

relacionó con la disminución de la citotoxicidad NK en el tumor y el apoyo social, por el contrario, relacionó con una mayor citotoxicidad NK en sangre periférica y en el tumor. Es decir, factores psicosociales como el distrés y el apoyo social se asocian a cambios en la respuesta inmune celular tanto a nivel periférico como a nivel del tumor, lo que apoya la influencia del estrés en el microambiente tumoral.

De cualquier forma, el cáncer tiene etiologías múltiples y por ello la implicación del sistema inmune varía de acuerdo con los diferentes tumores. Así, el cáncer inducido por agentes químicos puede ser menos influido por los factores psicológicos, conductuales e inmunológicos que tumores asociados con virus como el de Epstein Barr (EBV) que es más inmunógeno. La supresión celular también se asocia con mayor incidencia de ciertos tipos de tumores, particularmente con la enfermedad linfoproliferativa asociada con el EBV en pacientes con trasplantes de órganos, y el sarcoma de Kaposi y el linfoma de células B asociado con el EBV en pacientes con SIDA. Asimismo, diversos argumentos cuestionan la posible relación entre sistema inmune y cáncer: 1. La transformación de una célula normal en otra metastásica es un procesos que ocurre durante muchos años. 2. Aunque existan evidencias claras de que el estrés altera procesos inmunes fundamentales, no está suficientemente claro si los cambios en la actividad del sistema inmune relacionados con el estrés son del tipo y magnitud suficientes para desarrollar cáncer o favorecer su progreso. 3. Diversos estudios no apoyan el argumento de que la supresión del sistema inmune juegue algún papel significativo en el desencadenamiento de los cánceres más comunes como son el de mama, próstata y pulmón.

2. Mecanismo hormonal: hormonas y cáncer

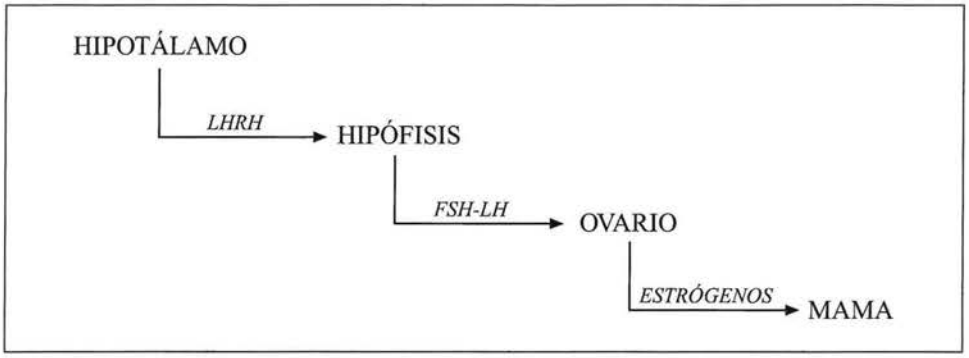
Algunos tumores, como el cáncer de mama y el de próstata, son estimulados por la acción de determinadas hormonas. Son los denominados "tumores hormonosensibles".

A. Cáncer de mama

Las células tumorales mamarias disponen de receptores específicos para los estrógenos. La acción de los mismos en este tipo de tumor induce un aumento de la síntesis de nuevas proteínas y del crecimiento tumoral. Los estrógenos femeninos tienen dos orígenes principales:

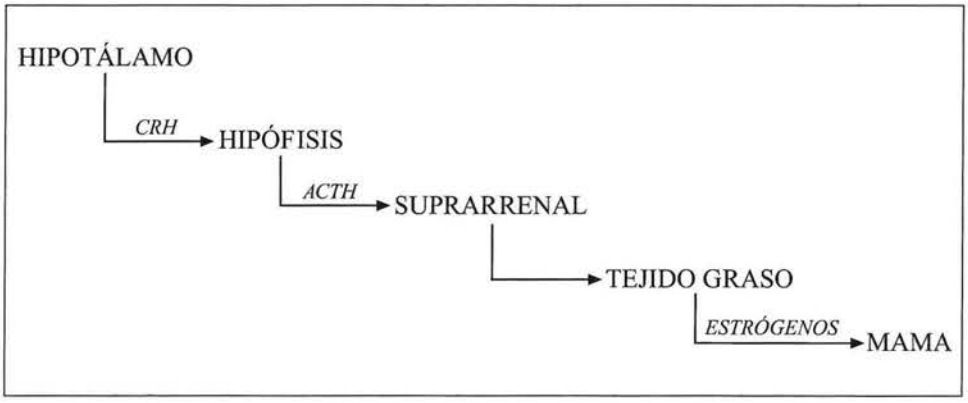
1. Los ovarios

Producen estradiol, el cual es posteriormente metabolizado a estrona. El estímulo para ello proviene del hipotálamo:



2. Las suprarrenales

Los andrógenos sintetizados en estas glándulas son transformados en estrógenos en las células grasas. Esta transformación tiene lugar sobre todo en la mujer postmenopáusica:



Se ha indicado que únicamente entre el 25%-30% de los cánceres de mama son dependientes de hormonas y responden a las intervenciones endocrinas. Se ha consignado una disminución en la tasa de aparición de cáncer de mama en mujeres que han llevado a cabo una actividad atlética prolongada en comparación con las que no han tenido esta actividad. Esto parece estar en relación con una menarquía

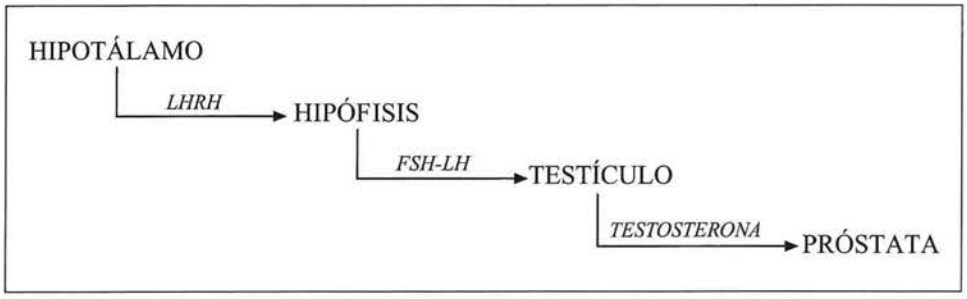
más tardía pues se ha señalado un retraso en el inicio de la monarquía como consecuencia de una actividad física intensa.

También se ha consignado que las mujeres fumadoras tienen menor riesgo de padecer cáncer de endometrio o de mama, lo que se ha tratado de explicar por el efecto antiestrogénico del tabaco. En mujeres fumadoras se han encontrado niveles plasmáticos medios significativamente más altos de andrógenos, androstenediona y sulfato de deshidroepiandrosterona que en las no fumadoras.

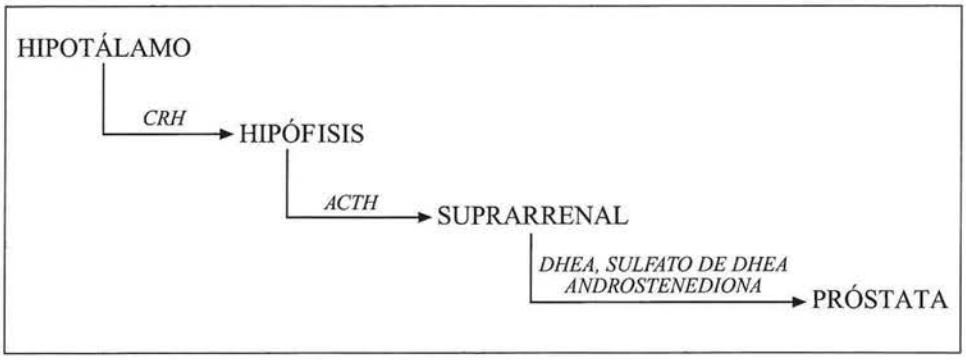
B. Cáncer de próstata

Las células tumorales prostáticas resultan estimuladas en su desarrollo y crecimiento por la testosterona y sus metabolitos. Los andrógenos tienen dos orígenes: en los testículos (alrededor del 95%) y en las suprarrenales (5%); ambas glándulas, como sabemos, se encuentran bajo el control hipotálamo-hipofisario:

- Testículo:



- Suprarrenales:



En el caso de la próstata, existen otras hormonas que influyen en su funcionamiento, como son los estrógenos, la prolactina (que estimula la secreción de testosterona en los testículos y la liberación de DHEA, sulfato de DHEA y androstenediona por las suprarrenales), la GH (con un posible papel en el control del crecimiento prostático), etc.

Las alteraciones hormonales y endocrinas propias de la respuesta al estrés pueden alterar la vulnerabilidad al desarrollo neoplásico de dos maneras: a) directamente, como es el caso de los tumores hormonodependientes u hormonosensibles, como son el cáncer de mama y el de próstata (el carcinoma de endometrio, leucemias y linfomas son, así mismo, neoplasias dependientes de hormonas específicas); b) indirectamente, a través de su influencia sobre otros factores o sistemas implicados de alguna manera en la génesis o progresión del cáncer, como puede ser el sistema inmunológico (recordemos que los linfocitos y macrófagos presentan receptores para determinados neurotransmisores, como acetilcolina, noradrenalina, etc. y hormonas, como ACTH, glucocorticoides, prolactina, GH, estrógenos y andrógenos).

3. Mecanismo conductual: Comportamientos de riesgo y cáncer

Algunos comportamientos, relacionados con situaciones de carácter estresante, como fumar, ingerir alcohol o una alimentación inapropiada, implican riesgo de cáncer:

1) Alcohol. Se ha podido constatar que el alcohol aumenta el riesgo de aparición de diversos tumores del tracto digestivo superior (cavidad bucal y esófago) y del tracto respiratorio superior (faringe y laringe). También se le ha vinculado con los cánceres de colon y de mama e, indirectamente, con el cáncer de hígado (posible evolución de una cirrosis hepática). Al parecer, este riesgo está directamente relacionado con el contenido en etanol de la bebida y es independiente del riesgo derivado del tabaco, aunque, claro está, la exposición a ambas sumaría los efectos de los dos. El mecanismo de acción del alcohol es indirecto y se ha relacionado con la obesidad, la ingesta alterada de nutrientes y alteraciones del metabolismo intermediario.

2) Tabaco. Es de sobra conocido como factor de riesgo de cáncer, especialmente de pulmón.

3) Alimentación. Una alimentación rica en calorías y grasas propicia el desarrollo de determinados tipos de cáncer, como los de próstata, endometrio, colon y mama. Por otro lado, existen pruebas de que una alimentación rica en legumbres frescas y frutas, fuentes de vitaminas A y C, supone una protección contra determinados tipos de cáncer del aparato digestivo (esófago, estómago,

colon y páncreas). Las vitaminas C y E tienen efecto antioxidante, lo que justifica su consideración como agentes potencialmente preventivos.

Se ha sugerido que algunos tipos de cáncer, como el de mama, pudieran originarse durante los primeros estadios de la vida. Especialmente, puede existir riesgo para la descendencia de las madres que, durante el embarazo, tuvieron conductas asociadas con una alta incidencia de cáncer de mama, como son la ingesta rica en grasas o alcohol, o un estilo de vida estresante. Experimentalmente se ha demostrado en ratas que la exposición maternal a una dieta rica en grasas aumenta la incidencia de tumores mamarios inducidos por DBMA (dimetilbenzantraceno). Asimismo, una alimentación con abundantes grasas aumenta, en el suero de animales preñados, los niveles de 17β-estradiol. Esta sustancia, induciendo hiperplasia epitelial y alteración de la diferenciación en la mama, podría aumentar la proporción de cambios genéticos/epigenéticos que potencian la posibilidad de transformación neoplásica. Los estrógenos del embarazo también pueden producir alteraciones conductuales en la descendencia. Ratones machos transgénicos que sobreexpresan *factor de crecimiento transformante* α (TGFα) presentan: a) niveles altos de 17β-estradiol en suero; b) capacidad deteriorada para enfrentarse al estrés; c) disposición natural para una mayor ingesta de alcohol; y d) una alta incidencia de tumores hepatocelulares espontáneos.

4. Otros mecanismos

Nuevas orientaciones en el estudio de la relación entre factores psicológicos y tumorogénesis hacen intervenir una deficiente reparación del ADN celular dañado y la modulación de la apoptosis. Asimismo, otros factores a considerar en la relación entre el estrés y el cáncer son los relacionados con la angiogénesis, y más concretamente con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el acortamiento del telómero y la telomerasa, así como la relación entre IL-6 y determinadas afecciones tumorales. Analizaremos con detalle cada uno de los puntos señalados.

I. Daño y reparación del ADN

Como sabemos, el ADN es el portador fundamental de la información genética en todas las células vivas. Sin embargo, la estabilidad química de la molécula de ADN no es excesivamente grande, de forma que el ADN sufre varios tipos de modificaciones espontáneas y también puede reaccionar con muchos agentes físicos y químicos de los que algunos son productos endógenos del metabolismo celular como, por ejemplo, las especies reactivas de oxígeno, y otros, incluyendo

las radiaciones ionizantes y la luz ultravioleta, son amenazas provenientes del medio exterior. Las alteraciones resultantes de la estructura del ADN son generalmente incompatibles con su papel esencial en la preservación y transmisión de la información genética. Así pues, el ADN dañado puede causar alteraciones genéticas y si resultan involucrados los genes que controlan el crecimiento celular, estas mutaciones pueden conducir al desarrollo del cáncer. Evidentemente, el daño del ADN también puede producir muerte celular que puede tener consecuencias serias como, por ejemplo, pérdida de neuronas en el cerebro. Por ello, no resulta extraño que el organismo haya desarrollado un sistema de vigilancia celular y de reparación para revertir el daño potencialmente deletéreo. Un número creciente de enfermedades hereditarias que se caracterizan por severos problemas del desarrollo y/o predisposición al cáncer han sido asociadas a deficiencias en la reparación del ADN (xeroderma pigmentosum, ataxia-telan-giectasia, cáncer colo-rectal hereditario no polipoide, cáncer de mama/ovario, entre otros).

El desarrollo del cáncer requiere la acumulación de cambios genéticos que se cree ocurren normalmente a través de la presencia de lesiones no reparadas del ADN. Datos experimentales dan soporte a la noción de que el sistema de reparación del ADN es vital para la protección contra el cáncer (Ishikawa, T et al., 2004). La reparación del ADN suprime los daños en el mismo restaurando la integridad del genoma. La mayoría de los carcinógenos parecen influir en el desarrollo de tumores induciendo daño en el ADN celular con producción de células anormales (Setlow, RB 1978). Las defensas del organismo contra este proceso incluyen enzimas que destruyen carcinógenos químicos, procesos de reparación del ADN celular dañado y destrucción por el sistema inmune de células anómalas. Dado que la defectuosa reparación del ADN se asocia a un incremento en la incidencia de células anormales, los procesos para la reparación o destrucción del ADN celular dañado son críticos para la defensa del cuerpo contra los carcinógenos. Así pues, el proceso de reparación del ADN representa un mecanismo que permite la supervivencia de la célula y juega un papel decisivo frente a los agentes, tanto exógenos como endógenos, que afectan al genoma.

El fallo en el proceso de reparación origina una cascada de acumulación de aberraciones en el genoma que, afectando también a las proteínas reparadoras que intervienen en aquél, termina en la llamada *inestabilidad genética*. Esta situación puede dar lugar, en última instancia, a patologías diversas, como el cáncer. La reparación del ADN dañado tiene lugar a través de tres mecanismos reparadores básicos:

1. La reversión directa del daño o DRD (*direct reversion of damage*), consistente en la eliminación de la base alterada por la acción de las enzimas ADN alquiltransferasas.

2. Reparación del ADN por medio de cortes en las secuencias alteradas de nucleótidos o NER (*nucleotide excision repair*).

3. Eliminación de las bases alteradas por la acción de las enzimas glicosiladas de ADN, o BER (*bases excision repair*). Si los mecanismos de reparación tienen éxito, la célula recupera su función normal; pero si los mecanismos de reparación no son capaces de restaurar el daño, pueden suceder dos cosas: que la célula muera si el daño es muy severo, o que la célula siga viviendo pero con un funcionamiento anormal que puede afectar a la proliferación y diferenciación, originando un tumor.

El daño oxidativo del DNA es una de las formas más comunes de daño del DNA (Bohr, V, 1995) que resulta de la interacción bioquímica entre especies reactivas de oxígeno (ROS) y el DNA mitocondrial o nuclear. La oxidación conduce a una alteración de la secuencia de codificación o de las propiedades funcionales del ADN que conduce al envejecimiento normal, a mutagénesis y a carcinogénesis. El daño del ADN se mide por los niveles de 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8-OH-dG), que resulta del ataque del DNA por radicales libres. Estudios preliminares con animales y humanos demuestran que el estrés se relaciona con el daño oxidativo del DNA medido por 8-OH-dG de ADN nuclear (ver apartado: estrés psicológico y estrés oxidativo).

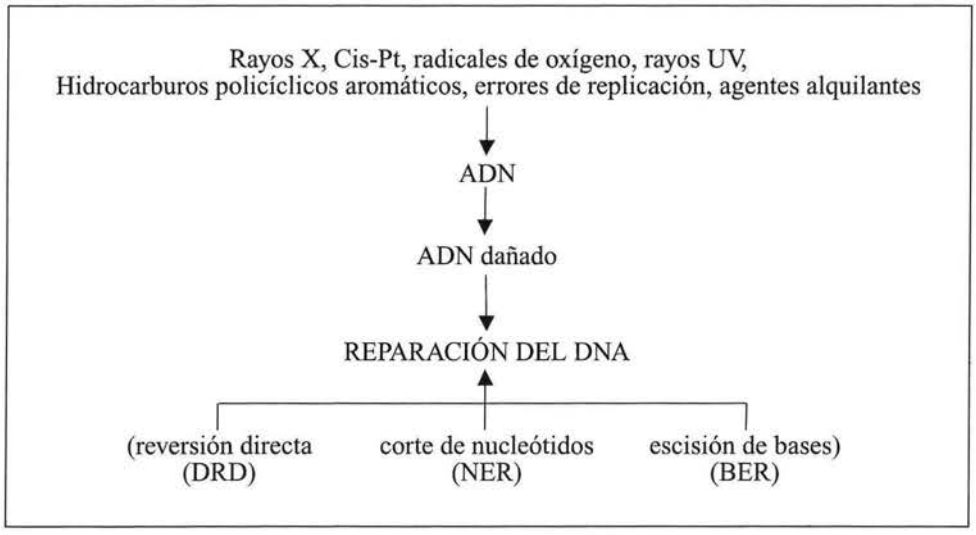


FIGURA 27.2.

Diversos estudios ponen de manifiesto un aumento del daño oxidativo en pacientes con cáncer. 1. Djuric, Z et al. (1996, 2001) muestran niveles

significativamente más altos de 8-OH-dG en las células blancas de la sangre de pacientes con cáncer de mama previo al tratamiento en comparación con controles sanos sin historia personal o familiar de cáncer. 2. Musarrat, J et al. (1996) encuentran niveles significativamente mayores de 8-OH-dG tisular en mamas afectadas de cáncer respecto del tejido normal obtenido de intervenciones de mamoplastia. 3. Malins, DC et al. (2001) informan de mayores niveles de 8-OH-dG en células tumorales de carcinoma prostático respecto de células procedentes de próstatas normales con mayor proporción de dicho marcador de daño oxidativo en relación con la edad. 4. Erhola, M et al. (1997) informan de mayores niveles de 8-OH-dG en pacientes con carcinoma de pulmón de células pequeñas respecto de controles normales y pacientes con otros tipos de cáncer de pulmón. 5. Tagesson, C et al. (1995) encuentran un aumento de 8-OH-dG en la orina de 24 horas de pacientes con cáncer de pulmón, linfoma maligno y de cabeza y cuello respecto de controles normales. Estos estudios resaltan que estos pacientes tienen un riesgo creciente de mutación extensa a causa del daño oxidativo. 6. Finalmente, en un estudio con pacientes afectados de hepatitis crónica activa, cirrosis y carcinoma hepatocelular se encontró que presentaban un aumento significativo de ubiquinona-10 (forma oxidada) respecto a sujetos normales. Estos resultados, junto a una significativa disminución de los niveles de ascorbato en plasma, hallado también en estos pacientes, indican que el estrés oxidativo es evidente después del inicio de la hepatitis y de la subsecuente cirrosis y cáncer hepático (Yamamoto, Y et al., 1998).

Teniendo en cuenta que el estrés oxidativo puede incidir dañando el ADN vamos a analizar la relación entre el estrés psicológico, el estrés oxidativo y la carcinogénesis

Estrés oxidativo y carcinogénesis

En el metabolismo aeróbico normal se producen grandes cantidades de sustancias oxidantes (radicales libres) potencialmente peligrosos, que son controlados, a su vez, por diversos sistemas antioxidantes. Entre los radicales oxidantes figuran: el anión superóxido –O2*, procedente de la reducción univalente de una parte de oxígeno (5%); el peróxido de hidrógeno (H2O2), el radical hidroperoxilo (HO2*); y el radical hidroxilo (OH*). Los radicales libres son sustancias químicas que contienen uno o más electrones no apareados en su orbital externo, lo que les confiere una alta reactividad con una serie de sustancias biológicamente importantes como son los ácidos grasos, aminoácidos, ADN y ARN. Los radicales libres pueden alterar el ADN, inactivar enzimas, producir la oxidación de hormonas y de lípidos (peroxidación lipídica) que puede conducir a la lesión de membranas celulares y a la producción de sustancias tóxicas como

malondialdehído e hidroxinonenal, y provocar la destrucción de diversas células como las endoteliales o de la sangre. Se considera involucrados a los radicales libres en diversos procesos como el envejecimiento, la cancerogénesis, enfermedades inflamatorias y degenerativas, la aterogénesis y también parecen jugar un papel en la isquemia miocárdica.

El sistema antioxidante está constituido por un sistema enzimático (superóxido-dismutasa, catalasa y glutatión-peroxidasa) y otro no enzimático [vitaminas C y E (alfa-tocoferol), carotenos, glutatión, ácido úrico y tioles]. Cuando el equilibrio resultante entre producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la capacidad antioxidante de las células se altera de forma que la capacidad antioxidante de las células queda sobrepasada, tiene lugar lo que se denomina *estrés oxidativo*. Las ERO pueden interactuar con y modificar proteínas celulares, lípidos y DNA y alterar de esta manera la función de las células diana. Incluso en condiciones fisiológicas normales, el daño en moléculas celulares vitales, como el ADN, puede ser extenso. Los radicales libres y especialmente el radical hidroxilo (OH*), que es el más reactivo de los radicales libres, reaccionan con las purinas y pirimidinas de los ácidos nucleicos produciendo su rotura y a veces entrecruzamientos: si el ADN dañado es el mitocondrial, tiene lugar el envejecimiento celular; si el afectado es el ADN nuclear, puede tener lugar la transformación maligna. Se han descrito más de 100 modificaciones oxidativas diferentes en el ADN. La hidroxilación de la guanina en posición 8 constituye la lesión mutagénica más frecuentemente descrita. La 8-OH-guanina conduce a una falta específica de emparejamiento de la base y a una mala lectura de la base modificada y residuos adyacentes. Estas modificaciones del ADN son tan frecuentes que, para la supervivencia, se precisa una reparación específica y extensa, habiéndose descrito múltiples sistemas enzimáticos para la reparación, que median y renuevan la modificación oxidativa del ADN. Numerosos estudios de intervención con antioxidantes han apuntado que la modificación oxidativa es un importante factor en el desarrollo de cáncer en algunas localizaciones.

La lesión oxidativa aguda puede producir muerte celular selectiva y proliferación celular compensatoria. Este estímulo puede dar lugar a la formación de nuevas células paraneoplásicas y/o realzar la expansión clonal selectiva de células preneoplásicas latentes. De la misma manera, la lesión oxidativa aguda subletal puede originar un daño irreparable del ADN e inducir nuevas mutaciones y, en potencia, la aparición de nuevas células. En contraste, la lesión oxidativa crónica puede llevar a una modificación no letal de los mecanismos de control del crecimiento celular normal. El estrés oxidativo puede modificar la comunicación intercelular, la actividad proteincinasa, la estructura y la función de la membrana, la expresión de genes y puede modular el crecimiento celular. Tratamientos a largo plazo con estrógenos y progestágenos pueden incrementar el riesgo de cáncer de mama que ha sido achacado, al menos en parte, al estrés oxidativo. Un estudio con

cultivos de células epiteliales normales de mama humana mostró, bajo los efectos de 17β-estradiol y progesterona, una alteración del balance *redox* que condujo al aumento de la muerte celular por exposición subsecuente a peróxido de hidrógeno (Dabrosin, C et al., 1998).

Klaunig, JE et al. (1998) investigaron en ratones el papel del estrés oxidativo como un posible mecanismo a través del cual pueden actuar carcinógenos no genotóxicos, para lo cual utilizaron dieldrin, que actúa selectivamente en el hígado del ratón. Los resultados pusieron de manifiesto una disminución de la concentración de antioxidantes en el hígado, específica para la especie y dependiente de la dosis, con aumento concomitante de la formación de ERO. Este aumento en el estrés oxidativo correlacionó con el aumento en la síntesis de ADN en los hepatocitos. La administración suplementaria de antioxidantes previno los cambios celulares inducidos por dieldrin. Estos resultados apoyan la idea de que la lesión inducida por oxidación juega un papel específico en el proceso del cáncer, durante la etapa o fase de promoción. No obstante, hasta el momento no hay evidencias de que una modificación oxidativa del ADN esté ligada al cáncer.

Diversos factores influyen en la susceptibilidad al estrés oxidativo por afectación del estado antioxidante o por la generación de radicales libres de oxígeno. Entre ellos figuran: el alcohol, la polución atmosférica, el humo de los cigarrillos, la dieta, el ejercicio, radiaciones no ionizantes (UV y microondas) y el estrés psicológico. Este último, la polución, los cigarrillos, el alcohol y las radiaciones no ionizantes parecen aumentar el estrés oxidativo, mientras que el ejercicio y las dietas ricas en hidratos de carbono parecen aumentar la resistencia al mismo.

Estrés psicológico y estrés oxidativo

Existen datos experimentales de que el estrés psicológico puede producir daño en el ADN nuclear por un mecanismo de estrés oxidativo. Así, ratas Sprague-Dawley macho fueron expuestas a estímulos condicionados en una caja de comunicación (que produce más estrés psicológico condicionado que el refrenamiento, normalmente usado, y la inmersión en agua) para investigar la inducción de daño oxidativo en el ADN. Entre las ratas sometidas al estrés se encontraron niveles significativamente más altos de 8-OH-dG en el ADN nuclear de los hepatocitos que en las ratas de control, en la 2ª, 3ª y 4ª exposición a estímulos emocionales condicionados (Adachi, S et al., 1993). Liu, J et al. (1996) informan de un incremento significativo de 8-OH-dG en la corteza cerebral de ratas Sprague-Dawley macho tras ser sometidas a un estrés

de inmovilización. Irie, M et al. (2000) encuentran niveles incrementados de 8-OH-dG en ratas Wistar macho sometidas a estímulos de condicionamiento clásico.

Estudios previos habían puesto de manifiesto que el estrés emocional doloroso en la rata daba lugar a una alteración de la actividad de las enzimas mitocondriales responsables de la respiración celular y de la fosforilación oxidativa y que, así como el estrés por frío, a corto plazo, aumentaba la intensidad de la actividad succinato-deshidrogenasa en el miocardio, el estrés emocional, también a corto plazo, daba como resultado una disminución de la actividad de dicha enzima (Kresiun, VI et al., 1984).

Asimismo, otros estudios con humanos apoyan la influencia del estrés en la génesis de daño oxidativo. Un estudio con 362 trabajadores sanos de ambos sexos (276 varones y 86 mujeres) diseñado por Irie, M et al. (2001), para investigar si los factores psicosociales pueden ser asociados con los niveles de 8-OH-dG en leucocitos periféricos, pone de manifiesto que en las mujeres existía una relación positiva entre niveles de 8-OH-dG con ansiedad-tensión, ira-hostilidad, fatiga y confusión, así como con determinadas estrategias de *coping* como el pensamiento ansioso. En los hombres, la relación positiva fue con el número de horas trabajadas, estrategias de autorreproche y pérdida reciente de un familiar cercano. Es decir, estos datos sugieren un nexo entre estrés-cáncer a través del daño oxidativo del ADN y que existen diferencias de sexo en los mecanismos de iniciación del cáncer relacionado con el estrés (Irie, M et al., 2001). Otro estudio con 54 trabajadores (27 hombres y 27 mujeres) muestra una correlación positiva entre daño oxidativo del ADN con la carga de trabajo, la percepción de estrés psicológico y la imposibilidad de alivio del estrés pero sólo en mujeres (Irie, M et al., 2001). Investigaciones más recientes de este autor realizadas con dos grupos de 19 trabajadores de ambos sexos encuentran una relación entre niveles de 8-OH-dG y experiencia de pérdida relativamente reciente de un familiar cercano o estilos de *coping* inadecuados (autorreproches) (Irie, M et al., 2002); finalmente, en 156 trabajadores se encuentra una correlación positiva entre depresión severa y niveles de 8-OH-dG pero sólo en mujeres; asimismo, se evidenció una correlación positiva entre el porcentaje de neutrófilos y los niveles de 8-OH-dG. Los autores sugieren una relación entre depresión y riesgo de cáncer debido al daño oxidativo del ADN posiblemente por activación de los neutrófilos (Irie, M et al., 2003). No obstante, un estudio de Nakajima, M et al. (1996) con 92 trabajadores del sexo masculino no encuentra ninguna relación entre niveles de 8-OH-dG y diversos parámetros, entre ellos el estrés mental.

Datos de una reciente revisión de 21 estudios realizados en animales y humanos muestran una relación causal entre estrés agudo y daño del ADN en animales y una

significativa correlación entre factores psicológicos (depresión, *coping*, etc.) y el daño en el ADN en humanos (Gidron, Y et al., 2006).

En conclusión, el efecto del estrés oxidativo sobre el ADN podría constituir, al menos teóricamente, un mecanismo independiente del sistema inmune a través del cual el estrés psicológico puede influir en la carcinogénesis.

Estrés y reparación del ADN

Diversos autores han investigado en humanos el posible nexo entre estrés emocional y reparación del ADN. Kiecolt-Glaser, JK et al. (1985) sometieron a la acción de rayos X a leucocitos de sangre periférica (LSP) procedentes de 28 pacientes psiquiátricos y similar número de pacientes no psicóticos no medicados y controles sanos, mostrando que en los LPS del primer grupo la capacidad de reparación del ADN estaba más deteriorada respecto de los controles; además, en el grupo de pacientes con mayor grado de depresión la reparación del ADN dañado fue más defectuosa en comparación con los pacientes con menor depresión. Un estudio experimental adicional de Glaser, R et al. (1985), con ratas sometidas a un estrés rotatorio, mostró que en los linfocitos del bazo los niveles de la enzima metiltransferasa, importante para la reparación de ADN, eran significativamente menores en los animales que ingirieron un carcinógeno, lo que sugiere que el estrés puede alterar el proceso de reparación del ADN. En un estudio más reciente, Cohen, L et al. (2000), utilizando un modelo de estrés académico, muestran que la capacidad de reparación del ADN (DRC), proceso necesario para mantener el ciclo celular normal, se asoció positivamente con los niveles de estrés percibido, lo que contrasta con el estudio con pacientes psiquiátricos. Las diferencias en la metodología aplicada, en la distinta población objeto de estudio, en los análisis empleados para determinar la DRC y en el hecho de que en un caso se trata de una situación de estrés crónico y en el otro, de estrés agudo podrían explicar estas diferencias. En cualquier caso, estos estudios sugieren que los factores psicosociales pueden impactar en la capacidad de reparación del ADN. Así, es posible que el estrés pueda tener efectos directos en la carcinogénesis a través de alteraciones en la reparación del ADN así como afectar a la capacidad de la respuesta inmune específica e innata para suprimir el crecimiento de células transformadas y completamente malignas.

En resumen: de lo anteriormente expuesto podemos concluir que el estrés puede conducir a la acumulación de mutaciones somáticas, a inestabilidad del genoma e iniciación o propagación de un tumor a través de sus efectos negativos sobre el ADN (daño oxidativo) y sobre su reparación (Figura 27.3).

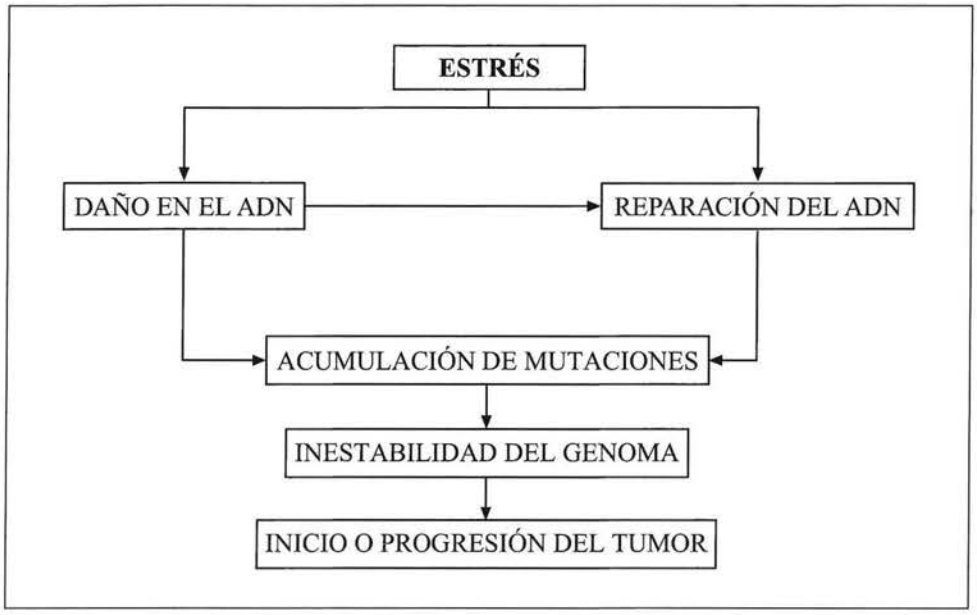


FIGURA 27.3.

II. Apoptosis

Además de los efectos del estrés en la reparación del ADN, investigaciones adicionales han documentado el impacto del estrés en la apoptosis, un proceso de alteraciones genéticamente programadas de la estructura celular que lleva al fracaso de la proliferación y diferenciación y eventualmente a la muerte de la célula.

La muerte de las células de nuestro organismo puede tener lugar de dos formas: por necrosis o por apoptosis. La necrosis o muerte celular *patológica* sucede cuando la célula está expuesta a una injuria en su medio externo y la agresión supera la capacidad de la célula para regenerarse. Tiene lugar en respuesta a una gran variedad de condiciones extremas como hipertermia, hipoxia, etc., acompañándose de una serie de alteraciones morfológicas y metabólicas. La apoptosis o muerte por *suicidio* celular consiste en la muerte celular bajo condiciones fisiológicas en la que la propia célula participa de forma activa. El proceso de apoptosis en una célula normal se puede originar por factores tan dispares como alteraciones de su ciclo celular o del metabolismo, o por la ausencia de factores tróficos de la célula. Estas señales determinan el daño del ADN celular. La intervención de genes como bcl-2 bloquea la apoptosis en la mayor parte de los

modelos experimentales estudiados, sobre todo cuando la apoptosis es consecuencia de la carencia de factores tróficos; en caso contrario, la célula sufre alteraciones estructurales que conducen a su muerte por apoptosis, siendo fagocitada y retirada de su medio. En esta fase juegan un papel fundamental una familia de proteasas con residuos de cisteína denominadas "caspasas".

En líneas generales, la apoptosis ha sido implicada en determinadas enfermedades que se pueden dividir en dos grupos: a) enfermedades asociadas con inhibición de la apoptosis, entre las que se incluyen el cáncer y las enfermedades autoinmunes, y b) enfermedades asociadas con incremento de la apoptosis, como sucede en enfermedades neurodegenerativas (como la enfermedad de Alzheimer), el sida y determinadas enfermedades hematológicas, entre otras.

Respecto al cáncer se sabe que, en tumores sólidos y hematológicos, las células cancerosas responden de forma anómala a la inducción de apoptosis de forma que existe una correlación entre inhibición de la apoptosis y malignización celular. Se han descrito mutaciones, desactivación o desregulación de determinados genes reguladores de ciclo (p53, ras o c-myc) asociadas a la malignización tumoral; incluso otros genes como bcl-2 también modifican su expresión en células tumorales, considerándose en la actualidad que la expresión de bcl-2 constituye un factor de peor pronóstico para determinados tipos de cáncer (colon, próstata y neuroblastoma).

Utilizando un paradigma de estrés académico Tomei, LD et al. (1990) estudiaron la inhibición por el éster forbol de la apoptosis inducida por radiación en leucocitos de sangre periférica obtenidos de estudiantes de Medicina antes, durante y después de un examen académico. Bajas concentraciones del éster forbol, promotor de tumor bloquean específicamente la apoptosis inducida por carencia de factor de crecimiento o radiaciones ionizantes; el estrés del examen reforzó este efecto.

III. Estrés y factor de crecimiento del endotelio vascular

Para mantener el crecimiento tumoral inicial y para que pueda desarrollarse el proceso de metástasis se precisa un aporte suficiente de nutrientes que se efectuará mediante la angiogénesis, consistente en la formación de nuevos vasos que parten de capilares ya existentes. La angiogénesis ocurre como proceso fisiológico en el endometrio, durante el ciclo reproductivo de la mujer fértil, en el ovario, durante el crecimiento de la red capilar folicular y en la formación de la placenta.

En la angiogénesis, y tras la activación de las células endoteliales, pueden distinguirse cuatro etapas secuenciales:

1. Degradación de la membrana basal y de la matriz extracelular por enzimas proteolíticas.

2. Proliferación de células endoteliales.

3. Retracción de los pericitos y migración de las células endoteliales, para formar cordones celulares sólidos.

4. Finalmente, formación de los nuevos vasos y anastomosis con los vasos ya existentes e iniciación del flujo.

En la angiogénesis tumoral, la activación de las células endoteliales procede fundamentalmente de factores angiogénicos elaborados por el propio tumor aunque también por los que proceden de otras células como las del estroma tumoral, mastocitos, fibroblastos, macrófagos, etc., reclutados por las células tumorales, así como de factores angiogénicos secuestrados en la matriz extracelular.

La angiogénesis es regulada por factores activadores e inhibidores, entre los que existe un estado de equilibrio que puede alterarse en condiciones fisiológicas o patológicas. Entre los activadores de este proceso figuran el VEGF, la angiopoyetina, el factor de crecimiento fibroblástico de tipo básico (bFGF o FGF2), la angiogenina, citocinas y metaloproteinasas, entre otras. Las más comúnmente identificadas en los tumores son el VEGF y el bFGF. Entre los inhibidores citaremos la trombospondina, la angiostatina y la endostatina. Las células tumorales pueden alterar este equilibrio, bien por aumento de los activadores, bien por disminución de los inhibidores. La activación de la angiogénesis es mediada por la hipoxia tumoral y por la aparición de oncogenes y la pérdida de genes supresores. Modelos experimentales han mostrado que determinados oncogenes, como *v-ha rast*, *v-raf*, *k-ras*, inducen la formación de VEGF y reducen la producción de trombospondina; y la pérdida de p53 produce la disminución de trombospondina y el aumento de VEGF. Como regla general, la aparición de oncogenes facilitaría angiogénesis por el aumento de los activadores y la deleción del gen supresor facilitaría la angiogénesis por disminución de los inhibidores. La presencia de oncogenes y la pérdida del p53 se traduciría en una desviación de las células tumorales hacia un fenotipo angiogénico. Esta adquisición de un fenotipo angiogénico parece tener lugar en etapas tempranas del desarrollo tumoral.

Entre los factores activadores de la angiogénesis figura el VEFG, en el que nos vamos a centrar de manera específica. El VEGF es una glucoproteína de 45.000 *daltons*, con cuatro isoformas: VEFG 165, 121, 189 y 206. Las dos primeras se encuentran como proteínas libres y las dos últimas se encuentran exclusivamente en la matriz extracelular. Se considera el factor de crecimiento angiogénico más

importante, con un potente efecto mitogénico sobre las células endoteliales. Es primariamente producido por plaquetas, células endoteliales y células tumorales. En síntesis, su acción biológica consiste en la estimulación de la angiogénesis, la activación de la proliferación de células endoteliales, la activación de la migración celular, la inhibición de la apoptosis y la revascularización de tejidos dañados. Generalmente actúa de forma coordinada con otros factores como el PD-ECGF (*factor de crecimiento de las células endoteliales derivado de las plaquetas*), que se sobreexpresa en tumores vasculares que manifiestan poco el VEGF. Se expresa abundantemente en tumores de origen epitelial y asociado con otros estados clínicos como la isquemia miocárdica y enfermedades retinianas, en las que su elevación es estimulada por la isquemia tisular. En los tejidos neoplásicos su síntesis es promovida por las propias células tumorales.

Los valores plasmáticos de VEGF se utilizan para cuantificar la capacidad angiogénica de un tumor. Se han encontrado concentraciones séricas elevadas de VEGF en pacientes afectados de diversos tipos de tumores, entre ellos el colorrectal, con porcentajes de hasta un 57%, así como su normalización tras el tratamiento (Dirix, LY et al., 1997; Dirix, LY, et al., 1998). También se ha encontrado una relación entre estadificación tumoral y valores séricos de VEGF (Kumar, H et al., 1998) y entre mayor cantidad de VEGF en el tejido tumoral del cáncer de colon y un peor pronóstico del mismo (Tokunaga, T et al., 1998). Se ha informado también de la expresión de VEGF en tumores epiteliales de ovario que puede asociarse con la estimulación por gonadotropinas. La mayoría de estos tumores expresan receptores de gonadotropinas. Un estudio de Wang, J et al. (2002) sugiere que la VEGF puede jugar un papel en el desarrollo del cáncer ovárico epitelial y que niveles elevados de gonadotropinas, como se encuentra en la menopausia y después de la cirugía de la mayor parte de las pacientes con cáncer de ovario, podría acelerar el crecimiento del tumor y la recurrencia del tumor al inducir la expresión de VEGF.

Partiendo de hallazgos previos de Lutgendorf, SK et al. (2002) que ponen de manifiesto que un fuerte apoyo social se relaciona con menores niveles de VEGF en pacientes con cáncer de ovario y que, por el contrario, altos niveles de VEGF relacionan con mayor estrés, los mismos autores llevaron a cabo un estudio experimental para determinar los efectos de los mediadores de estrés (ADR, NA y cortisol) en la producción de VEGF por células de carcinoma ovárico de la línea celular SKOV3 y células germinales embrionarias (EG). 1) La ADR y la NA reforzaron significativamente la producción de VEGF en las dos líneas celulares. Estos efectos resultaron bloqueados por el propanolol, lo que sugiere la intervención de receptores β-adrenérgicos en esta acción. (Lutgendorf, SK et al., 2003). Similares resultados se han descrito previamente en diversos estudios experimentales con ratas: Asano, A et al. (1997) muestran que la exposición a un estrés de frío daba lugar a un incremento significativo del VEGF en el tejido

adiposo pardo en efecto mediado por el sistema simpático. Tonello, C et. Al. (1999) encuentran resultados equiparables al someter un cultivo de adipocitos a la acción de NA y de un agonista de los β_3-adrenorreceptores y, finalmente, Fredriksson, JM et al. (2000) ponen de manifiesto que la NA regula al alza la transcripción del gen de VEGF en adipocitos. 2) Respecto al cortisol, los efectos dependieron de la línea celular y de la dosis: dosis farmacológicas estimularon la expresión de VEGF en células SKOV3, mientras que el mismo efecto lo produjeron dosis equivalentes a niveles fisiológicos de estrés en células GE. Los autores concluyen que estos resultados aportan la primera evidencia experimental de una vía mediante la cual los mediadores del estrés pueden contribuir directamente a la progresión de los tumores ováricos, resultados que pueden enlazarse con los anteriormente descritos acerca de los efectos del apoyo social en la expresión de VEGF y que podrían abrir una nueva línea de investigación acerca de la influencia directa del estrés en el progreso de un proceso maligno. Si a esto le añadimos el hallazgo de que el GABA inhibe la migración de células del cáncer de colon, se abren nuevas perspectivas para una regulación neurohormonal directa de las células tumorales.

IV. Acortamiento del telómero y telomerasa

Algunos estudios recientes relacionan el cáncer con el acortamiento del telómero y éste con el estrés psicológico. Los telómeros son regiones del ADN no codificantes situadas en los extremos de los cromosomas.

El cromosoma constituye el vehículo del material hereditario. Está constituido por dos cromátidas hermanas, las cuales permanecen unidas mediante proteínas de adhesividad principalmente a nivel del centrómero. Este dominio estructural es fundamental en la producción de la correcta segregación cromosómica y, por tanto, de la información genética a las células hijas. Cada cromátida posee en su extremo una compleja región denominada telómero, la cual permite la existencia y el mantenimiento de los cromosomas lineales a lo largo de la evolución de los seres vivos (Figura 27.4). En un cromosoma existen dos tipos de ADN: el ADN codificante y el ADN no codificante. El primero constituye los genes (porciones del cromosoma donde se encuentra la información que codifica las proteínas y los ARNs) encontrándose disperso entre una gran cantidad de ADN no codificante. En el ADN no codificante se encuentran el centrómero y los telómeros. El centrómero es una porción alargada de ADN que permite que la molécula del ADN se fije al huso mitótico durante la fase M del ciclo celular. Por su parte, los telómeros que juegan un importante papel en la vida de las células: a) mantienen la integridad de las terminaciones de los cromosomas impidiendo que se enmarañen y adhieran unos con otros; b) ayudan a que los cromosomas homólogos se emparejen y entrecrucen durante la profase de la meiosis.

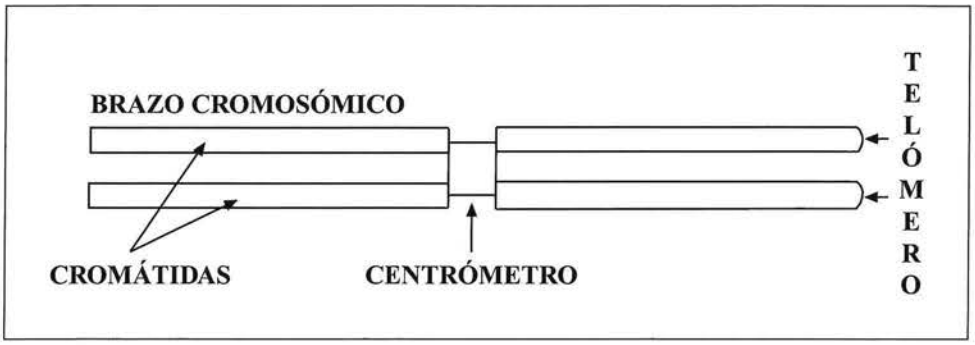


FIGURA 27.4. Elementos estructurales básicos de un cromosoma.

Los telómeros están constituidos por secuencias de ADN altamente conservadas, repetidas en tándem (TTAGGG)n y por proteínas asociadas. (Los telómeros humanos y múridos contienen hasta 2000 veces repetida la secuencia 5' TTAGGG 3'). Presentan una estructura especial que impide su unión a los extremos de otros cromosomas, previniendo la fusión y la degradación telomérica. Cumplen un papel esencial en la preservación de la integridad cromosómica, protegiendo al ADN codificante de la acción enzimática y de la degradación, contribuyendo de esta manera al mantenimiento de la estabilidad cromosómica. Median importantes interacciones entre los cromosomas y la matriz nuclear, y pueden ejercer efectos sobre la transcripción de genes situados en regiones subteloméricas e interactúan con los mecanismos reguladores del ciclo celular. Durante las sucesivas divisiones celulares, los telómeros sufren pérdidas progresivas de sus secuencias repetitivas: previamente a la división celular, la célula duplica su ADN, incluida la secuencia de bases que constituyen el telómero. Sin embargo, en una célula normal, la maquinaria de replicación no es capaz de copiar la totalidad de la secuencia del telómero en una de las hebras del ADN en el cromosoma y como resultado, el telómero se hace cada vez más corto en cada replicación. En definitiva, los telómeros representan estructuras esenciales para las células, pues evitan la fusión cromosómica, desempeñan un importante papel en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica y participan tanto en la meiosis como en la mitosis. Sin embargo, su función más notoria es la de servir como un reloj mitótico que mide y regula el número de las divisiones celulares.

Actualmente se considera que para mantener la función de los telómeros se requiere un mínimo de longitud telomérica y que cuando alcanzan un tamaño crítico tienen dificultades para separarse durante la mitosis, generando asociaciones teloméricas (*tas*) e inestabilidad cromosómica. La inestabilidad cromosómica estaría relacionada con un incremento en la probabilidad de producir

errores capaces de generar cambios genéticos de importancia para el proceso de desarrollo neoplásico, tales como la *amplificación génica* y la *pérdida de heterocigosidad*.

A. *Amplificación génica.* Consiste en un aumento en el número de copias de un fragmento de ADN particular; una célula tumoral amplifica o copia segmentos de ADN en forma aberrante, como resultado de las señales celulares y en ocasiones debido a daños causados por efectos ambientales.

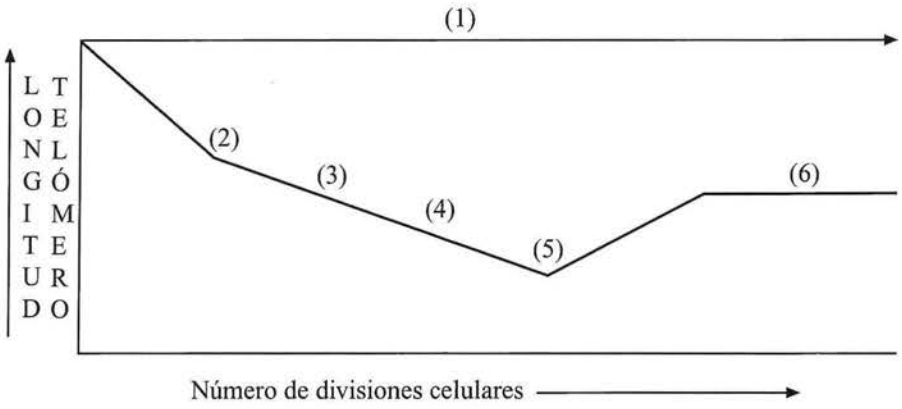
B. *Pérdida de heterocigosidad.* Nuestras células portan dos copias de cada gen, una en cada uno de los cromosomas homólogos. Cuando un individuo multicelular hereda una mutación en un alelo de un gen supresor de tumores se dice que es heterocigoto para dicho gen, es decir, tiene una copia mutada (alelo mutado) y una copia normal (alelo normal). Dicha mutación se halla en todas las células somáticas y germinales ya que es heredada. Los genes supresores de tumores normalmente cumplen funciones de freno de la proliferación celular (control negativo del ciclo celular) o funciones de salvaguarda de la información genómica, como los genes MMR (o genes de reparación de los errores de replicación del DNA o «*Mis-Match Repair genes*». Se ha calculado que la mutación de estos genes causa un aumento de cien a mil veces en la acumulación de mutaciones en las células). Para que un defecto de un gen supresor se evidencie deben perderse o alterarse ambas copias del gen, ya que si solo se altera una copia, el otro alelo produce proteína normal y suple la función supresora. Cuando en una célula somática con una mutación heredada de un gen supresor ocurre una segunda mutación en el otro alelo, ambos quedan mutados, perdiéndose totalmente la función de la proteína normal y evidenciándose la falta de función supresora. Entonces se habla de pérdida de heterocigosidad, ya que ambos alelos quedan mutados, y por lo tanto la célula o células que deriven de ella serán homocigotos (ambos alelos mutados). Es un mecanismo de recesividad a nivel celular (se requiere que ambos genes muten para perder la función). La pérdida de heterocigosidad es el paso previo para que una célula deje de ser normal y se convierta en maligna, según los estudios que se realizan sobre mutaciones genéticas. Por ejemplo, se ha visto en algunos tumores, como el cáncer de esófago que antes de que aparezca ningún tipo de alteración fenotípica aparece pérdida de heterocigosidad o, lo que es lo mismo, presencia de deleciones (la deleción es la pérdida de un trozo de cromosoma que se rompe y separa del material genético).

Las *tas* constituyen la unión de los extremos de dos o más cromosomas sin pérdida aparente de material genético. El análisis de *tas* es un método citogenético de reciente introducción en el estudio de la inestabilidad cromosómica cuya presencia podría estar asociada con el desarrollo neoplásico.

Las *tas* han sido raramente encontradas en células normales. Los mecanismos que producen las *tas* no son conocidos todavía pero podrían estar asociadas a fallos en la actividad de la telomerasa, enzima que sintetiza las secuencias repetitivas de ADN características de los telómeros, estabilizando la longitud de los mismos. Esta enzima, cuya función es mantener la integridad del telómero, estaría reprimida en el tejido somático normal, a excepción de las células germinales y progenitoras hematopoyéticas y se reactivaría en el cáncer para mantener la proliferación y el desarrollo de las células tumorales, lo que sugiere un importante papel de la reducción telomérica y de la actividad de la telomerasa en la carcinogénesis.

La telomerasa es una ribonucleoproteína que sintetiza las secuencias repetitivas de ADN características de los telómeros, estabilizando de esta manera su longitud y evitando su acortamiento. La telomerasa es muy activa en células fetales, que mantienen un alto nivel de proliferación, pero muy poco en células de los tejidos en adultos.

Recientes estudios han mostrado una asociación entre la presencia de *tas* y el acortamiento telomérico así como una correlación entre la reducción telomérica y el aumento de los niveles de telomerasa en diferentes tumores sólidos y neoplasias hematológicas. El hecho de que las células tumorales expresan niveles elevados de telomerasa ha llevado a especular con la hipótesis de que su reactivación puede ser necesaria para el crecimiento tumoral. La ausencia de actividad telomerasa en ratones transgénicos puede ser una barrera al inicio del cáncer. No obstante, los modelos múridos han añadido mayor complejidad a la relación entre telomerasa y cáncer ya que la ausencia de actividad de telomerasa puede facilitar o prevenir el cáncer dependiendo del tipo celular y del entorno genético. En ratones deficientes en telomerasa no hay evidencia de inhibición de la formación de tumores en las primeras generaciones pero sí, en cambio, en generaciones tardías en las que existe un moderado aumento en la incidencia de tumores espontáneos caracterizados por alta tasa de proliferación como linfomas y tumores germinales. Además, los efectos de la ausencia crónica de telomerasa sobre la formación de tumores parecen depender también del tipo histológico del tumor. Por otra parte, se ha demostrado que ratones deficientes en telomerasa son resistentes al desarrollo de tumores de piel, especialmente en generaciones tardías, asociada a un acortamiento de los telómeros. Respecto a la relación con el entorno genético en ratones deficientes en telomerasa y en el gen supresor de tumor INK4A (una mutación que confiere mayor riesgo de formación de tumores), las primeras generaciones siguen siendo muy propensas al desarrollo de cáncer, en tanto que en generaciones posteriores los ratones presentan telómeros disfuncionales y son más resistentes al cáncer.



1. Células de la línea germinal. La telomerasa está activa y, por ello, se mantienen los telómeros.
2. Células somáticas. La telomerasa está inactiva y los telómetros se acortan.
3. Umbral de la senescencia: la mayoría de las células dejan de dividirse.
4. Células anómalas que ignoran los avisos para detener la división.
5. Punto de la curva que representa la fase en que casi todas las células mueren.
6. Zona representativa de las células somáticas inmortalizadas y de las células tumorales, en que la telomerasa está activa y se mantienen los telómeros.

FIGURA 27.5. Representación de la relación entre la longitud del telómero y la actividad telomerasa.

La reactivación de la telomerasa, por sí sola, no causa transformación de células normales en cancerosas pero sí coopera durante la tumorogénesis con mutaciones en oncogenes como *ras* y genes supresores como p53 y Rb.

La mayoría de los tumores humanos expresan actividad telomerasa y su expresión se asocia al estadio tumoral, al índice proliferativo y a la diferenciación.

Acortamiento del telómero, envejecimiento celular y cáncer. Efectos del estrés

El mantenimiento de la integridad y estabilidad de los extremos cromosómicos a través de las sucesivas replicaciones celulares está íntimamente vinculado a la longitud del ADN telomérico, la cual se establece durante el desarrollo del cigoto. Aunque parezca paradójico, esta estructura tan importante para la estabilidad cromosómica se degrada sucesivamente en cada ciclo de replicación del ADN. Esto

es debido, en parte, a la incapacidad replicativa para completar el extremo terminal de la hebra de ADN retrasada y también por la acción de nucleasas, que intervienen en la generación de los extremos 3' salientes. El acortamiento progresivo del ADN telomérico actúa como un verdadero reloj biológico, ya que el momento en que una célula envejece y muere depende del número de divisiones celulares previas. Este fenómeno, denominado "senescencia celular", explica por qué mueren las líneas celulares en cultivo después de cierto número de pasajes *in vitro*.

El acortamiento telomérico se observa en la mayoría de las células somáticas del organismo adulto, pero no en la línea germinal o en las primeras etapas del desarrollo embrionario, debido a que en éstas el acortamiento es contrarrestado por la actividad de telomerasa. La enzima telomerasa es una transcriptasa reversa específica del telómero que extiende el ADN repetido terminal (TTAGGG) proporcionando, prácticamente en forma universal, las bases moleculares para un ilimitado potencial de proliferación celular.

La telomerasa está constituida por una subunidad catalítica proteica y por una molécula de ARN, la cual posee la secuencia complementaria de los repetidos teloméricos (AAUCCC). De esta forma, la telomerasa le adiciona al ADN terminal secuencias repetidas teloméricas, utilizando su propio ARN como molde. La actividad de la telomerasa está ausente en la mayoría de las células somáticas humanas, pero presente en varias líneas celulares inmortalizadas *in vitro* y en el 90% de las células cancerosas, en las cuales se reactiva dicha enzima, por lo que se interrumpe en ellas la declinación del acortamiento telomérico. Si bien se cree que la activación de esta enzima no es responsable de la transformación celular maligna, ella permite la proliferación indefinida de las células neoplásicas. No obstante, se observa en casi todos los tumores que la longitud telomérica se mantiene finalmente en forma estable, lo que sugiere que los mecanismos de regulación existentes en la región limitan, en ciertos casos, el alargamiento telomérico indefinido producido por la telomerasa.

La reducción de las secuencias del ADN del telómero relacionado con la edad contribuye a la mitosis catastrófica y a la inestabilidad genética que, a su vez, constituyen un factor de riesgo importante de desarrollar cáncer. [*La mitosis catastrófica se define como la muerte celular que ocurre como consecuencia de una mitosis anormal. Un conflicto en la progresión del ciclo celular o daño en el ADN pueden conducir a mitosis catastrófica. Las células normales evitan la mitosis catastrófica activando diferentes puntos de control ("chekpoints") del ciclo celular que permiten a la célula reparar el daño previo a la entrada en mitosis. (Los "chekpoints" son puntos de control que aseguran el orden de los procesos dentro del ciclo e integran la reparación del ADN con la progresión de las diferentes etapas. Los "chekpoints" se componen de complejas vías de*

transducción de señales de manera que mutaciones en cualquiera de sus componentes pueden conducir, en presencia de alguna alteración como daño en el ADN, a una progresión aberrante del ciclo y, consecuentemente, a inestabilidad genómica). En cambio, las células tumorales siempre son deficientes en alguno de los puntos de control del ciclo celular, lo que aumenta la probabilidad de que las células tumorales entren en mitosis antes de reparar el daño y por ello sufren mitosis catastrófica. Es un fenómeno bien documentado que ocurre en las células tumorales tratadas con agentes que dañan el ADN].

En un grupo de pacientes con síndromes de rotura cromosómica como la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom (enfermedad hereditaria rara que cursa, entre otros síntomas, con una respuesta inmune anormal y predisposición a tumores) y el xeroderma pigmentosum, que heredan una alteración genética que les produce un nivel constitucional de rotura cromosómica elevado y comparten tanto la propensión al envejecimiento prematuro como la predisposición a la neoplasia, Multan, AS et al. (2002) estudiaron las células B para evaluar la dinámica del telómero y la mitosis catastrófica, encontrando que la reducción del ADN del telómero era el responsable de la inestabilidad genética, lo que podría conducir a aberraciones cromosómicas aleatorias que constituyen un importante factor causal o de predisposición para el desarrollo de cáncer en estos pacientes.

Un estudio de Gisselsson, D et al. (2001) aporta evidencias de la relación entre el acortamiento del telómero y el cáncer en el ser humano, asociación ya constatada en animales y en modelos *in vitro*. Los autores investigaron la acumulación de anomalías cromosómicas en 102 casos de cáncer de páncreas y 140 de osteosarcoma (dos tipos de tumores que se caracterizan por una amplia inestabilidad genómica) y encontraron que el acortamiento del telómero parece desencadenar extensas anomalías cromosómicas, anomalías que parecen estar en el comienzo de una cascada de eventos que permiten que crezcan los tumores. En opinión de los autores el crecimiento incontrolado y anormal de las células puede deberse en parte a ese acortamiento de los extremos de los cromosomas.

Epel, ES et al. (2004) analizaron muestras de sangre de 58 madres jóvenes y de mediana edad, de las que treinta y nueve cuidaban a un hijo afectado de una enfermedad crónica, como el autismo o la parálisis cerebral. Utilizando técnicas genéticas estudiaron el ADN del telómero de los glóbulos blancos de todas las mujeres con hijos discapacitados y, tras considerar los efectos de la edad, encontraron que cuanto más tiempo llevaban las mujeres atendiendo y cuidando a su hijo, más corto era su telómero y más baja la actividad de la telomerasa. Es decir, el estrés psicológico crónico se asoció de manera significativa con un aumento de estrés oxidativo, con una disminución de la telomerasa y con una

longitud menor del telómero, factores conocidos como determinantes de la senectud de la célula y con la longevidad. Las mujeres con niveles más altos de estrés percibido tenían un promedio de acortamiento del telómero equivalente a por lo menos una década de envejecimiento adicional comparado con las mujeres con bajo estrés. Así pues, en mujeres jóvenes, el estrés psicológico se asocia con indicadores de envejecimiento acelerado celular y del organismo, tales como estrés oxidativo, longitud del telómero y actividad de la telomerasa en las células mononucleares de sangre periférica [*El daño oxidativo en el cromosoma se repara en el telómero que es otra parte del cromosoma, y el estrés oxidativo acelera la pérdida del telómero mientras que los antioxidantes tienen el efecto contrario. Von Zglinicki, T (2002) sugiere que el estrés oxidativo es un importante modulador de la pérdida de telómero*]. Estos resultados tienen importantes implicaciones para poder entender cómo, a nivel celular, el estrés puede promover el inicio prematuro de enfermedades relacionadas con la edad. Por otra parte, si tenemos en cuenta lo dicho con anterioridad respecto a la asociación entre cáncer y acortamiento del telómero, podemos también establecer, al menos teóricamente, una asociación entre estrés psicológico y cáncer en efecto mediado por el acortamiento del telómero inducido por estrés.

V. Interleucina 6 (IL-6) y cáncer

Diversos estudios han puesto de manifiesto que los niveles séricos de IL-6 están incrementados en diversos tipos de cáncer, como el cáncer ginecológico, en particular el de ovario, el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, el cáncer gástrico, el cáncer de pulmón, el cáncer de próstata y el sarcoma. Sin embargo, la fuente exacta de la IL-6 en estos pacientes y su papel en la progresión del tumor es incierta.

La IL-6 es una citosina pleiotrópica con una amplia gama de efectos que incluyen la inducción de células B, la diferenciación de células T citotóxicas así como inducción de la producción de reactantes de la fase aguda por parte de los hepatocitos. También parece actuar como factor de crecimiento autocrino en los procesos malignos.

Diversas células inmunes y accesorias producen IL-6 como las células T y B, los monocitos, los fibroblastos, las células de glia; así mismo es producida por las células de algunos tumores sólidos.

La IL-6 y el TNF-α son producidos también por el tejido adiposo sugiriendo un cierto papel de las mismas en el metabolismo lipídico. Su producción es suprimida por los glucocorticoides (GC) y los estrógenos y estimulada por las catecolaminas.

La IL-6 es una de las principales citocinas estimulantes del eje HPA durante el estrés inflamatorio. Otras acciones descritas para esta citocina incluyen la promoción de la osteoclastogénesis y la participación en el desarrollo de la osteoporosis asociada con la carencia de estrógenos. La IL-6 juega un papel central en el síndrome del enfermo eutiroideo probablemente por inhibición de la 5'–deiodinasa, enzima que convierte la hormona tiroidea T4 (parcialmente activa) en T3 (totalmente activa). También se ha relacionado con el sueño, de forma que la supresión aguda del sueño estimula su producción.

La producción de IL-6 y de otras citocinas puede incrementarse directamente en estados depresivos (Maes, M et al., 1997; Dentino, AN et al., 1999), en otras emociones negativas, como la ansiedad (Maes, M et al., 1998) y el PTSD (Maes, M et al., 1999), y en situaciones de estrés crónico (Lutgendorf, SK et al., 1999). Asimismo, los estresores físicos y psicológicos pueden provocar aumentos transitorios de citocinas proinflamatorias, como la IL-6 (DeRijk, R et al., 1997; Zhou, D et al., 1993). Otros estudios han demostrado altos niveles de IL-6 asociados con determinadas conductas de enfermedad que, a su vez, se ven afectadas negativamente por el estrés; entre estas conductas hay que citar el hábito tabáquico, ausencia de actividad física, trastornos del sueño, mayor índice de masa corporal (Irwin, M, 2002; Taaffe, DR et al., 2000; Vgontzas, AN et al., 1997, 1999). Así pues, la IL-6 es una citocina claramente relacionada con el estrés.

Repasemos sucintamente la relación entre la IL-6 y el cáncer.

A. Cáncer ginecológico

Diversos estudios avalan una relación entre IL-6 y cáncer de ovarios. La producción de cantidades sustanciales de esta citocina por las células tumorales del cáncer de ovarios de la línea CAOV-3, OVCAR-3 y SKOV-3 y cultivos de tumores ováricos han sido informados por Berek, JS et al. (1991). Estos autores, en un estudio posterior con 36 pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovarios, pusieron de manifiesto que los niveles de IL-6 correlacionaban con el volumen y la progresión del tumor, con la fase clínica de la enfermedad y con la supervivencia. De las 36 pacientes, veintidós eran negativas al CA 125 y, de éstas, cuatro tenían aumentada la IL-6; de las 14 restantes, positivas al CA 125, la IL-6 estaba aumentada en 12. Plante, M et al. (1994) que estudiaron 70 pacientes con cáncer epitelial de ovario no tratado informan de que los niveles de IL-6 en el líquido ascítico correlacionaban significativamente con el volumen de la ascitis y con el tamaño inicial del tumor. Sin embargo, la IL-6 en el líquido ascítico y en el suero no correlacionaron estadísticamente con el tiempo de supervivencia

global, con la fase del tumor, con los hallazgos histológicos y con los niveles de CA 125. (*El CA 125 es un antígeno asociado al tumor. Su determinación ha sido incorporada a los programas de cribado después de haberse acreditado suficientemente en el seguimiento del cáncer epitelial de ovario. En el 80% de los casos avanzados de tumores está aumentada su concentración, mientras que en el estadio I está incrementada en el 50-60% de los casos).* Scambia, G et al. (1994) muestran que el 53% de 43 pacientes con cáncer epitelial ovárico tenían niveles elevados de IL-6; en el cáncer cervical y endometrial también estaban incrementados pero con menor incidencia. Los niveles de IL-6 correlacionaron con enfermedad residual en los pacientes intervenidos quirúrgicamente, con la falta de respuesta a la quimioterapia y con un pronóstico peor. En nueve pacientes que tenían asimismo incrementada la IL-6, no se detectó mRNA IL-6 en las células tumorales, lo que sugiere que el aumento de IL-6 es reactiva. Schroder, W et al. (1994) informan de mayores niveles de IL-6 en líquido ascítico y suero en pacientes con tumor ovárico avanzado (fases III/IV). Para estos autores, la IL-6 puede jugar un papel facilitando el desarrollo de las células tumorales. Temper, C et al. (1997), que estudiaron una pequeña muestra de pacientes, muestran que los niveles elevados de IL-6 antes de la terapia correlacionaron con una supervivencia global menor. Nowak, M et al. (2001) encuentran que el aumento de IL-6 obtenido en la mitad de un pequeño grupo de pacientes no tenía significación estadística y sí, en cambio, el incremento de IL-8 obtenido en cerca del 90% de los pacientes.

B. Cáncer de mama e IL-6

En la relación entre IL-6 y cáncer de mama hay que resaltar el estudio de Zhang, GJ y Adachi, I (1999) que ponen de manifiesto que los niveles de IL-6 están incrementados en dichos tumores y que pueden constituir un parámetro de agresividad en los casos de cáncer de mama metastásico. Asimismo, el aumento de IL-6 puede ser, por un lado, un factor de predicción de respuesta insuficiente a la terapia quimioendocrina y, por otra, representar un índice de mal pronóstico en el cáncer de mama metastásico. Para Yokoe, T et al. (2000) el incremento mantenido de IL-6 es un índice de peor pronóstico en pacientes con cáncer de pecho recurrente tratados. Conze, D et al. (2001) demuestran que la producción autocrina de IL-6 por parte de las células tumorales promueve la resistencia de las células a la gonadotropina sugiriendo un papel potencial de la IL-6 como factor pronóstico de la resistencia a la quimioterapia. DeMichele, A et al. (2003) apoyan la hipótesis de que la IL-6 puede jugar un importante papel en el control de las micrometástasis. Kozlowski, L et al. (2003) muestran que el aumento de concentración de IL-6 y de otras citocinas (IL-9, IL10) se asocia fuertemente con el cáncer de mama y correlaciona con el estado clínico de la enfermedad.

C. Cáncer colorrectal e IL-6

Un estudio de Chung, YC y Chang, YF (2003) con 164 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal muestra que los niveles de IL-6 en suero están incrementados en los mismos y que correlacionaron con el tamaño del tumor y con la extensión de las metástasis hepáticas. No obstante, aunque también correlacionaron con la supervivencia de los enfermos, consideran que La IL-6 no puede ser considerada como un indicador independiente de pronóstico. Belluco, C et at. (2000) ponen de manifiesto que el aumento de concentración en sangre de la IL-6 se asocia con los niveles circulantes de CEA y con un estadio más avanzado del cáncer colorrectal, de forma que los mayores niveles de dicha citosina correlacionan con los estados III/IV. Asimismo, concentraciones de IL-6 superiores a 10 pg/ml constituyen un marcador negativo independiente del pronóstico de supervivencia.

D. Otros tumores

1) Cáncer de estómago: para Wu, CW et al. (1996) los niveles de IL-6 correlacionan con las lesiones malignas de estómago y sugieren su utilización como nuevo marcador tumoral de supervisión de la respuesta al tratamiento en este tipo de tumores.

2) Cáncer de próstata: Shariat, SF et al. (2001) encuentran niveles muy incrementados de IL-6 y de IL-6Rs (receptor soluble de IL-6) en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas, concluyendo que, en pacientes con cáncer localizado, los niveles preoperatorios de IL-6 y de IL-6Rs fueron indicadores bioquímicos de predicción independientes tras la cirugía debido, probablemente, a su asociación con la existencia de metástasis ocultas presentes en el momento de la prostatectomía radical.

3) Cáncer de pulmón: Yamaguchi, T et al. (1998), que estudiaron 339 pacientes con cáncer de pulmón, pusieron de manifiesto un incremento de IL-6 en cerca del 38% de los pacientes; de acuerdo con el estadio clínico y el tipo histológico, el aumento fue significativamente más frecuente en un estadio avanzado de la enfermedad (44,7%), en el tumor de células escamosas (49,1%) y de células grandes (44,7%). En estos casos también se encontró una asociación con niveles incrementados de fibrinógeno, lo que sugiere la posibilidad de que la IL-6 no sólo esté relacionada directamente con la promoción del desarrollo del cáncer sino, indirectamente, a través de la regulación del fibrinógeno plasmático.

4) Sarcoma: Rutkowski, P et al. (2002) analizaron en 156 pacientes con sarcoma los niveles sanguíneos de diversas citocinas (IL-6, IL-8, IL-10, M-CSF, VEGF, bFGF, TNF-α, IL-1ra) mostrando que el 40,4% de los pacientes tenían incrementados niveles de al menos 6 citocinas. La IL-6 y la IL-8 estaban significativamente más aumentadas en los pacientes con sarcoma grado II/III

versus grado I; asimismo, los niveles de IL-6 e IL-8, entre otros, correlacionaron con una supervivencia menor y las elevaciones persistentes después del tratamiento fueron un indicador de peor pronóstico.

En la relación IL-6 y cáncer, hay que hacer referencia obligada al ácido lisofosfatídico (ALP), que se encuentra en fase de investigación como posible marcador en el cribado del cáncer de ovario. Tiene una acción mitógena y es considerado también como un factor de crecimiento-*like* producido y segregado por las plaquetas activadas durante la coagulación. Se encuentra habitualmente en el suero y es capaz de estimular la proliferación de células de cáncer de ovarios; también se puede identificar en el líquido ascítico de pacientes con este tipo de tumor. Se une a las células tumorales por medio de un receptor de la familia Egd (gen de la diferenciación de las células epiteliales). Fang, X et al. (2004) han demostrado que el ALP es un potente inductor de la producción de IL-6 e IL-8 en las células del cáncer de ovarios. Estudios de Chia-Hung, C et al. (2005) ponen de manifiesto que el ALP regula la expresión de IL-6 principalmente a través de receptores Egd acoplados a la proteína G, PI3K-Akt o MAPPK/p38 y NF-kappa B (factor de transcripción nuclear KB) como vía de señalización intracelular.

En resumen: las interleucinas pueden estimular el crecimiento tumoral y contribuir a las recaídas loco-regionales así como a las metástasis. La síntesis permanente de estas citocinas y su liberación aumentan su concentración sérica, lo que podría ser utilizado como un marcador del pronóstico.

Factores psicosociales, cáncer e IL-6

La relación entre diversos factores psicosociales como el estrés psicológico, la depresión, el apoyo social y la IL-6 ha sido documentada en animales y en humanos. Y, como hemos visto anteriormente, niveles elevados de IL-6 se han asociado con pronóstico más desfavorable en las pacientes con cáncer de ovario y se han implicado en las metástasis de dichos tumores. En este sentido hay que consignar un estudio reciente de Costanzo, ES et al. (2005) llevado a cabo con mujeres con cáncer de ovario avanzado diseñado para evaluar las relaciones entre factores psicosociales e IL-6. Sesenta y una mujeres completaron escalas de valoración de apoyo social, humor depresivo y calidad de vida, junto a la tasa de IL-6 en sangre, antes de la cirugía. En un subconjunto de pacientes se evaluó la IL-6 en el líquido ascítico. Los resultados ponen de manifiesto que tanto la IL-6 como el humor deprimido se encontraban incrementados en los pacientes con cáncer. El vínculo social se asoció con niveles disminuidos de IL-6 en sangre mientras que una pobre calidad de vida relacionada con la enfermedad se asoció con niveles elevados de IL-6. Este mismo patrón se encontró en el líquido ascítico; es más, los niveles plasmáticos de IL-6

correlacionaron con los niveles de IL-6 en la ascitis sugiriendo que los niveles periféricos de IL-6 reflejan los niveles de dicha citocina en la zona del tumor. En conclusión: el soporte social puede jugar un papel protector con respecto a los niveles elevados de IL-6, y esta citocina puede considerarse como un marcador independiente de calidad de vida en las pacientes con cáncer de ovario. Por otra parte los procesos que involucran a la IL-6 representan posibles vías a través de las que los procesos conductuales pueden influir en los resultados de la enfermedad en mujeres con cáncer de ovario. El mecanismo mediante el cual la IL-6 parece desempeñar un cierto protagonismo en el cáncer de mama puede derivar de su acción reguladora de la síntesis de estrógenos en los tejidos periféricos, incluyendo tanto los tejidos normales como los tumorales.

IL-6 y estrógenos

Los estrógenos se forman a partir de androstenediona o testosterona como precursores inmediatos en reacción catalizada por la aromatasa, cuya actividad reside dentro de una glucoproteína transmembrana (familia P450 de monooxigenasas) localizada en el retículo endoplásmico de las células de la granulosa ovárica, células de Leydig testiculares, células del estroma del tejido adiposo, sincitiotrofoblastos placentarios, blastocisto previo a la implantación y diversas regiones del cerebro. Los ovarios son la principal fuente de estrógenos circulantes antes de la menopausia, siendo el principal producto segregado el estradiol, que se sintetiza por las células de la granulosa a partir de precursores androgénicos proporcionados por las células de la teca.

La actividad de aromatasa es inducida por gonadotropinas que actúan por medio de receptores de membrana plasmática para aumentar la concentración de AMPc. El estradiol secretado se oxida de forma reversible para generar estrona en acción catalizada por la 17-hidroxiesteroide dehidrogenasa (17-OH-SDH). Tanto estradiol como estrona pueden convertirse en estradiol (Figura 27.6).

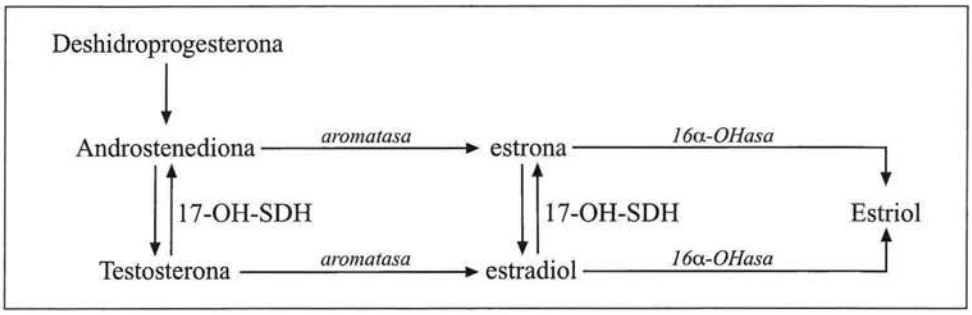


FIGURA 27.6.

En los varones y en mujeres postmenopáusicas la biosíntesis de estrógenos tienen lugar en los tejidos periféricos por acción de tres sistemas enzimáticos: la 17-OH-SDH, el sistema de la sulfatasa y el de las aromatasas. También en la mama se produce a partir del tejido adiposo y de tumores malignos estrógenos-dependientes. La 17-OH-SDH es un complejo enzimático de varias isoformas que convierte el estradiol en estrona por su acción oxidante y la estrona en estradiol por su acción reductora. En el tejido mamario normal y en las células del cáncer de mama hormonodependiente va a predominar la acción reductora que es la conversión de estradiol a estrona.

a) Aromatasa. La aromatasa pertenece a la familia de enzimas P450. En las mujeres postmenopáusicas se localiza principalmente en el tejido adiposo pero también está presente en tejido mamario normal y tumoral. Entre los factores potencialmente estimulantes de esta enzima figura la IL-6 que es el más potente hasta ahora conocido, cuya capacidad para estimular la actividad de la aromatasa se ve notablemente potenciada por el receptor soluble de IL-6 que es producido por fibroblastos del tejido mamario tumoral pero no por el tejido mamario normal. Otras citocinas y factores de crecimiento, como el TNF-α, pueden estimular la actividad de la aromatasa. El gen de la aromatasa se expresa en diversos tejidos en el organismo (por ejemplo, en ovarios y placenta) además de los tejidos periféricos. En el tejido adiposo su expresión es regulada principalmente por el promotor I.4 (PI.4). Citocinas en presencia de GC regulan la expresión del gen de la aromatasa vía PI.4. Sin embargo, en el tejido mamario tumoral la expresión del gen de la aromatasa es regulado por PII y PI.3 en mayor medida que el PI.4. La expresión de PII y de PI.3 es regulada por el AMPc y factores que regulan, a su vez, los niveles de AMPc, siendo la PGE2 un importante regulador de la expresión del gen de la aromatasa vía PII y PI.3. Estudios de Shing, A et al. (1999) muestran que la PGE2 puede actuar, al menos en parte, estimulando la producción de IL-6 en los fibroblastos del tejido normal y tumoral de la mama.

b) Estrona sulfatasa. La estrona derivada de la androstenediona se convierte en sulfato de estrona por estrona- y fenol-sulfotransferasa. El sulfato de estrona circula a mayores niveles que el de estrógenos no conjugados, constituyendo un reservorio para la formación de esteroides activos por la acción de la estrona sulfatasa (E1-STS). La expresión de E1-STSmRNA es más alta en el tejido tumoral que en el tejido mamario normal. La IL-6 y el TNF-α pueden aumentar la actividad de esta enzima pero no inducen su expresión.

c) Estradiol-17β-hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo 1 (17-OH-SDH). La estrona, para lograr su potencial biológico pleno, debe reducirse a estradiol, reacción que es mediada por la 17-OH-SDH. Tanto la IL-6 como el TNF-α se

han identificado como los principales factores que estimulan la conversión de estrona a estradiol.

En resumen, la IL-6 y el TNF-α pueden estimular la actividad de estas tres enzimas involucradas en la síntesis de estrógenos. La PGE2 es importante para regular la expresión del gen de la aromatasa en el tejido tumoral.

Relación entre estrés, IL-6 y cáncer de mama

La IL-6 es producida por las células Th2 y la respuesta Th2 depende predominantemente de los GC, mientras que los niveles elevados de dehidroepiandrosterona (DHEA) se asocian con una respuesta Th1. La IL-4 (otra citosina Th2) puede inducir la actividad de la 3βHSD/isomerasa en las células del tejido tumoral de la mama que aumenta la conversión de DHEA a androstendiona. Como la androstendiona es un sustrato de la aromatasa, éste podría ser otro mecanismo por el que las citocinas aumentan la síntesis de estrógenos en los tumores de mama. La activación de la respuesta inmune y la inflamación pueden apoyar también la formación del tumor induciendo una respuesta Th2.

Así pues, todos los factores involucrados en la inducción de una respuesta Th2 (GC, activación del SI, inflamación) se traducen por la producción de citocinas Th2 como la IL-6 que, a su vez, influirá en la síntesis de estrógenos en los tejidos de la mama.

El cáncer de mama ocurre más frecuentemente en mujeres mayores, posmenopáusicas. Y las postmenopáusicas que padecen obesidad tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama. A su vez, la IL-6 aumenta con la edad. Es posible que la producción disminuida de DHEA que ocurre con la edad favorezca una respuesta de citocinas Th2 asociada con una producción incrementada de IL-6. También existen evidencias que sugieren que la producción de IL-6 puede verse influenciada por el peso corporal. La conversión periférica de androstendiona a estrona está aumentada en personas mayores con sobrepeso. De ahí que los cambios de producción de citocinas relacionadas con la obesidad y el envejecimiento aumentan la actividad de la aromatasa, E1-STS y 3β-OH-SDH (estradiol dehidrogenasa tipo 1) e incrementa la producción periférica de estrógenos.

El estrés puede aumentar el riesgo de desarrollo de cáncer de mama a través del incremento de la producción de GC que inducen la producción de citocinas tipo Th2 y, por ello, de IL-6. Se sabe que la incidencia de cáncer de mama está disminuida en mujeres inmunodeprimidas (Steward, T et al., 1995).

Estudios en animales y humanos que relacionan estrés y cáncer

1. Estudios experimentales

En animales de experimentación con tumores desarrollados espontáneamente o bien inducidos por agentes químicos carcinogénicos o de tipo vírico, se han estudiado los efectos de diversos agentes estresantes sobre distintas variables relacionadas con los tumores. Considerados globalmente, los agentes estresantes y las variables objeto de estudio son:

- Agentes estresantes:
  - Cirugía
  - Variaciones en el ritmo de exposición a la luz solar
  - Inmovilización
  - Superpoblación
  - Aislamiento prolongado
  - Estrés rotacional
  - Elevación de la temperatura
  - Ruidos ambientales
- Variables estudiadas:
  - Incidencia tumoral
  - Edad de aparición del tumor
  - Grado de crecimiento tumoral
  - Presentación de metástasis
  - Mortalidad tumoral

Los principales resultados obtenidos de estos estudios son los siguientes:

- Aparición de los tumores espontáneos a edad más temprana.
- Aumento de la incidencia tumoral.
- Mayor crecimiento tumoral.
- Mayor número de metástasis.
- Aumento de la mortalidad.

En algunos estudios que han analizado el aumento del crecimiento tumoral y de la mortalidad, así como la incidencia de presentación de metástasis, se ha podido comprobar la existencia de un aumento de esteroides suprarrenales. Cuando se administraron exógenamente estos compuestos se pudo constatar, asimismo, un mayor crecimiento tumoral.

Diversas investigaciones que han estudiado la aplicación de un agente estresor, combinado con la inoculación de virus oncogénicos, han puesto de manifiesto que la incidencia y el tamaño del tumor dependían del momento de aplicación del estímulo estresante. Así, aplicado éste antes de la inoculación vírica, la incidencia y el tamaño del tumor disminuían; si el estímulo era posterior a la inoculación vírica, el desarrollo del tumor era mayor; la aplicación continua del estímulo no tenía influencia en el número y tamaño de los tumores.

En un estudio con ratones jóvenes y adultos se investigó el efecto del estrés de inmovilización sobre el sistema inmune y el patrón de metástasis de un melanoma B16 (Kanno, J et al., 1997). Se aplicó el estrés de inmovilización durante toda la noche a los ratones y se examinó su efecto sobre el número y función de las células T y NK en bazo, así como el patrón de metástasis pulmonar. Se observó: 1) Una reducción significativa del número y de la actividad proliferativa de las células T del bazo en ratones adultos tras el estrés. También se observó una disminución en los ratones jóvenes, pero fue bastante más transitoria, y seguida de una rápida recuperación. El número de células NK esplénicas no fue diferente entre los ratones jóvenes y los adultos antes de la aplicación del estrés, pero se observó una disminución significativa, tras el estrés, en los ratones mayores. A lo largo del experimento, la actividad NK fue siempre mucho mayor en los ratones de más edad que en los jóvenes. 2) El patrón de metástasis pulmonar fue, asimismo, diferente. Las colonias metastásicas en los pulmones fueron mayores en número y tamaño en los ratones jóvenes que en los adultos. Tras el estrés, en los ratones mayores aumentó el número, pero no varió el tamaño, en tanto que en los ratones jóvenes el efecto fue a la inversa, es decir, aumentó el tamaño pero no el número. Estos datos demuestran el efecto diferencial del mismo estímulo estresante en ratones de edad diferente, con una mayor influencia sobre las células inmunes en los ratones de mayor edad y distinto patrón metastásico pulmonar.

Partiendo de la idea de que el estrés y la cirugía comprometen la resistencia del huésped a enfermedades infecciosas y malignas, algunos investigadores (Ben Eliyahu, S et al., 1999) utilizaron ratas Fisher 344 (F344) y dos paradigmas de estrés, cirugía abdominal y natación forzosa, con objeto de evaluar la posible repercusión que tiene la alteración de la actividad de las células NK inducida por estrés en el desarrollo de tumores. En estas condiciones se estudió la resistencia de los roedores al desarrollo del cáncer usando tres modelos de tumor singénico: 1) Leucemia CRNK-16; 2) adenocarcinoma de mama MADB106 (ambos sensibles a las células NK), y 3) cáncer de colon C4047 (insensible a la acción de dichas células). El estrés de la natación aumentó la mortalidad asociada con el tumor CRNK-16 y el desarrollo de metástasis del tumor MADB106, pero no influyó en las metástasis del tumor de células C4047. En ambas situaciones de estrés, la

actividad de las células NK quedó suprimida con una duración equiparable a la del refuerzo de las metástasis en el tumor MADB106. La reducción *in vivo* de las células granulares grandes/células NK (LGL/NK) produjo la supresión del efecto reforzador de metástasis inducido por la natación forzosa, pero no por el estrés quirúrgico. Estos datos indican que la supresión de la actividad de las células NK es suficiente para realzar el crecimiento del tumor. Bajo ciertas situaciones estresantes la supresión de la actividad de las células NK sería el principal mediador del efecto potenciador del estrés sobre el tumor, mientras que en otras circunstancias, factores adicionales podrían jugar un papel significativo. Datos recientes de otros estudio con ratones muestran que un estrés quirúrgico severo aumenta las metástasis a través de la expresión de proteinasas en el órgano destino de las metástasis (Tsuchiya, Y et al., 2003).

Los resultados de un estudio reciente de Parker, J et al. (2004) apoyan el papel del estrés como factor potenciador de la carcinogénesis cutánea. Los autores expusieron a ratones sin pelo Skh a dosis cancerígenas de radiación ultravioleta y al olor de la orina del zorro como agente estresor. En el grupo de ratones estresados, el primer tumor cutáneo apareció a las ocho semanas en tanto que en el grupo de ratones no estresados hizo su aparición a las 21 semanas; es decir, el estrés actuó como un factor de aceleración del desarrollo de neoplasmas cutáneos.

Otra línea de investigación es la desarrollada por Page, GG et al. (1998), que han estudiado en ratas Fisher 344 el efecto de la administración postoperatoria de morfina sobre la capacidad de aclaramiento pulmonar de células tumorales del adenocarcinoma mamario MADB106. Se administró morfina o su excipiente a ratas antes de una laparatomía experimental, inmediatamente después y transcurridas cinco horas de la intervención quirúrgica. La cirugía condujo a una disminución en el aclaramiento de células tumorales que se atenuó con la administración de morfina en cualquiera de los momentos de su aplicación, si bien los mayores beneficios se obtuvieron cuando se aplicó la morfina antes de la operación; la morfina también atenuó significativamente el aumento de corticosterona inducido por la cirugía. Sabemos que el dolor no sólo produce sufrimiento sino que puede facilitar la progresión de la enfermedad metastásica a través de un mecanismo inmune. Parece que la aplicación al ser humano de los resultados de estos estudios experimentales podría abrir nuevas expectativas en el control de la patología tumoral.

Por otra parte, partiendo del hecho de que la IL-1β es liberada dentro del cerebro en situaciones de estrés, traumas, infecciones y en trastornos cerebrales específicos, y de que la administración central de dicha interleucina deteriora la inmunidad periférica al suprimir la actividad de las células NK, Hodgson, DM et al. (1999) llevaron a cabo estudios con ratas para determinar el posible papel del eje HPA y del SNS en la

alteración de la actividad de las células NK inducida por la IL-1β localizada en el SNC. Para ello determinaron el aclaramiento pulmonar de células tumorales del adenocarcinoma mamario MADB106 (Cuando se administran a un animal por vía i.v. las células del tumor siembran y colonizan los pulmones, proceso que en ratas adultas puede ser controlado por células NK durante las primeras veinticuatro horas posteriores a la inoculación del tumor). La adrenalectomía atenuó significativamente el deterioro del aclaramiento pulmonar de células tumorales inducido por la administración i.c.v. de IL-1β. La administración de corticosterona y de fentolamina (antagonista α-adrenérgico) a estos animales no restableció el efecto; en cambio, el pretratamiento con nadolol (antagonista β-adrenérgico) bloqueó el efecto de la IL-1β. Por otra parte, la administración sistémica de 6-hidroxidopamina, compuesto que penetra en la terminación catecolaminérgica destruyendo la terminación más distal, sin afectar el resto de la neurona y que no pasa la barrera hematoencefálica cuando se administra parenteralmente, por lo que sólo es capaz de lesionar las terminaciones noradrenérgicas periféricas, no bloqueó el efecto de la IL-1β, lo que indica que las vías noradrenérgicas periféricas no están implicadas. Estos hallazgos indican que la IL-1β ejerce su acción de deterioro del aclaramiento de células tumorales por la acción de catecolaminas suprarrenales, probablemente la adrenalina, en efecto mediado por receptores β-adrenérgicos periféricos.

Liu, H & Wang, Z (2005) investigaron en ratones los efectos del estrés del aislamiento en la evolución de un hepatoma inducido. Utilizando un modelo múrido de hepatoma transplantable, los autores estudiaron un grupo de ratones a los que dividieron en dos grupos: uno, de ratones criados individualmente (grupo I), y otro, de ratones criados en grupo (grupo G). El tiempo de supervivencia de los ratones del grupo G fue marcadamente superior que el de los ratones del grupo I. La respuesta de anticuerpos a un antígeno fue, asimismo, significativamente menor en los ratones del grupo I, mientras que la concentración de IL-2 fue superior en los mismos respecto del grupo G. Este estudio sugiere que el tiempo de supervivencia del ratón con un hepatoma se ve afectado por el estrés del aislamiento social y que el mecanismo asociado puede estar relacionado con los cambios inmunológicos inducidos por el estrés.

Tejwani, GA et al. (1991) estudiaron en ratas Fischer los efectos de un estrés de refrenamiento sobre la tumorogénesis de mama inducida por DMBA (dimetilbenzantraceno). Respecto del grupo de control, las ratas sometidas al estrés desarrollaron antes mayor número de tumores. La administración de naltrexona redujo de manera significativa la incidencia tumoral en los animales estresados. Los autores concluyen que el estrés de refrenamiento facilitó el desarrollo de tumores inducidos por DMBA a través de la liberación de β-endorfina y prolactina. Más recientemente, Adamekova, E et al. (2003) estudiaron también en ratas la influencia de un estrés de refrenamiento repetido en la carcinogénesis mamaria

inducida por NMU (N-nitroso-N-metilurea). Los resultados mostraron que el estrés repetido tuvo un notable efecto estimulador de la carcinogénesis inducida químicamente, como quedó constatado por el aumento de la incidencia, de la frecuencia y del acortamiento del período de latencia. Estos estudios experimentales crean nuevas expectativas en la influencia del estrés sobre la carcinogénesis al dejar abierta la posibilidad de que en humanos puedan actuar sinérgicamente con el estrés diversos factores ambientales.

2. Estudios con pacientes

Los estudios llevados a cabo con pacientes son, asimismo, numerosos y ponen de relieve diversos hechos como son, a título de ejemplo:

- Elevada correlación entre la actividad de las células NK y los indicadores de estrés psicosocial.

- Aumento significativo del porcentaje de linfocitos y del tiempo de supervivencia en mujeres con cáncer de mama terminal por la aplicación de técnicas de terapia conductual.

- Disminución de la actividad de las células NK y mayor probabilidad de extensión del tumor en pacientes deprimidas con cáncer de mama.

- Reactividad linfocitaria aumentada en un subgrupo de mujeres con cáncer de mama terminal tratadas con una combinación de quimioterapia y psicoterapia (aprendizaje de método activo de afrontamiento) comparado con otros dos subgrupos de pacientes con quimioterapia o psicoterapia únicamente.

- Disminución del fenómeno metastásico a los cinco y los 10 años en un grupo de mujeres operadas de cáncer de mama que o negaban la enfermedad o se mostraban propicias para enfrentarse a la misma y combatirla, respecto a un segundo grupo de mujeres en condiciones similares pero que mostraban resignación o desesperación.

- Aumento de la supervivencia, en un promedio de dieciocho meses, de pacientes con cáncer de mama metastásico tras un año de terapia de grupo semanal.

- Correlación entre niveles de actividad de células NK (NKA) y susceptibilidad a diversos tipos de cáncer. Por ejemplo, en pacientes que presentan bajos niveles de NKA (síndrome de Chediak-Higashi, depresión mayor) se ha informado de una alta incidencia de cáncer (Brittenden, J et al., 1996). Por el contrario, altos

niveles de NKA se han asociado con buen pronóstico tras la extirpación de varios tipos de cáncer, como el de mama (Levy, SM et al., 1985), de cuello (Schantz, SP et al., 1987) y de hígado (Taketomi, A et al., 1998).

En la bibliografía que analiza la posible relación entre estrés y cáncer vamos a encontrar resultados contrapuestos. Sirvan, a título de ejemplo, diversos estudios que sugieren alguna relación entre el cáncer y el estrés actuando éste bien como factor desencadenante, bien como factor que influye en la evolución de la enfermedad, y otros estudios que cuestionan dicha relación.

A. Estudios que sugieren una relación estrés-cáncer

A.1. En primer lugar consideremos dos estudios en los que, indirectamente, se puede encontrar alguna relación entre el estrés y el cáncer. Así, en un estudio retrospectivo realizado en EE.UU. sobre una cohorte de 2.376 agentes de policía, del sexo masculino y de raza blanca, se encontró que el número de fallecimientos entre los años 1950-1979 fue de 661, con una mortalidad total por todas las causas comparable a la de la población global masculina blanca americana. El trabajo de policía, como sabemos, implica un alto grado de estrés. Se observó una mortalidad significativamente elevada en los casos de neoplasias combinadas, cáncer de esófago y colon. Los policías que estuvieron en servicio de diez a 19 años presentaron un riesgo significativamente mayor de cáncer digestivo, de colon, de esófago y de tejidos hematopoyéticos y menor de enfermedades cardiovasculares. Entre los policías con más de 40 años de antigüedad también se daba una elevada mortalidad entre los que desarrollaron neoplasias, si bien en estos casos aumentó también la mortalidad por cardiopatía aterosclerótica (Vena, JE et al., 1986). Otro estudio retrospectivo que analiza las causas de mortalidad en una cohorte de 2.593 policías del sexo masculino muestra una alta proporción de fallecimientos por cáncer: de vejiga y hematológico (leucemia) entre los 10 años y los 19 años de servicio y de colon para los que llevaban más de 30 años de servicio (Violanti, JM et al., 1998). En un estudio caso-control realizado en Serbia se investigó la importancia de algunos elementos insuficientemente conocidos como factores de riesgo de cáncer (Kocic, B et al., 1996). Esta investigación se llevó a cabo con una muestra de 106 mujeres con diagnóstico documentado de cáncer de mama. Los resultados mostraron una significativa asociación entre riesgo de cáncer de mama y sucesos psicológicamente estresantes. También mostraron una asociación positiva los antecedentes de mastitis y el consumo de alcohol (aunque más que los años de ingesta, el tipo y cantidad de bebida ingerida), así como la exposición profesional a polvo inorgánico y a pesticidas. Respecto a los sucesos estresantes, la mayoría de las mujeres informaron, entre otras situaciones, de muerte o enfermedad severa del cónyuge o de un miembro cercano de la familia, de divorcio o de la incorporación al servicio militar de un hijo, en los dos años previos a la enfermedad.

A.2. Estudio prospectivo diseñado para evaluar la relación entre eventos estresantes y riesgo de cáncer de mama con una cohorte de 10.808 finlandesas. En el período comprendido entre 1982-1996 se identificaron 180 casos de cáncer de mama. Se encontró una relación entre número total de eventos estresantes y mayor riesgo de cáncer de mama, y algunos acontecimientos como divorcio/ separación, muerte del cónyuge y de un pariente cercano o amigo se asociaron con mayor riesgo de cáncer, sugiriendo que los eventos estresantes de la vida pueden jugar un papel en la etiología del cáncer de mama (Lillberg, K et al., 2003).

A.3. Ioannidou Mouzaka, L et al. (1986) investigaron la influencia del estrés psicológico en el desarrollo de cáncer de mama de 813 pacientes. Encontraron una relación estadísticamente significativa con diversos factores psicosociales como muerte de una persona muy querida, conducta negativa del marido, cambios inesperados en el estilo de vida, continuos conflictos familiares, problemas económicos, vida sexual poco satisfactoria, desilusión sentimental y deterioro del nivel de vida.

A.4. Ramírez, AJ et al. (1989) registraron los sucesos adversos y las dificultades sufridas por 50 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama durante el período libre de enfermedad desde la intervención quirúrgica hasta la primera recurrencia, en comparación con otro grupo de 50 pacientes con cáncer de pecho en remisión. Los sucesos amenazantes y las dificultades de la vida mostraron una intensa y significativa asociación con la primera recaída de cáncer de pecho. El riesgo relativo de recaída asociado con los sucesos severos fue de 5,67 y el riesgo relativo asociado con las dificultades severas fue de 4,75. Para los sucesos y dificultades estimados como no severos no se encontró relación con las recaídas (riesgo relativo de 2 y 1.13, respectivamente). Los autores sugieren una asociación pronóstica entre los sucesos importantes y la recaída del cáncer de mama.

A.5. Estudio con un total de 1.596 pacientes que fueron sometidas a un *screening* de mama en el que se puso de manifiesto que algunos sucesos estresantes, como la muerte del marido o de un amigo íntimo, mostraron una significativa relación con la incidencia y severidad del cáncer de mama (Cooper, Cl et al., 1989).

A.6. En un estudio epidemiológico de cáncer colorrectal llevado a cabo en Australia (*The Melbourne Colorectal Cancer Study*) para investigar los factores etiológicos, se incluyeron como variables los cambios recientes en la vida de las personas y el grado de perturbación que experimentaron como consecuencia de esos cambios. Con dicho fin fueron entrevistados 715 nuevos

casos de cáncer confirmados histológicamente acerca de los sucesos acaecidos en los doce años previos. En comparación con los controles (727 sujetos de edad y sexo similares), entre los sucesos referidos por los pacientes fueron significativamente más comunes la enfermedad grave o muerte de un miembro de la familia y problemas familiares o laborales importantes, en los cinco años que precedieron al diagnóstico. Asimismo, los pacientes mostraron mayor perturbación con los cambios acaecidos en su vida que los controles. Los autores concluyen que los cambios recientes en la vida y la forma como son percibidos pueden tener importancia en el desarrollo de cáncer de intestino grueso (Kune, S et al., 1991).

A.7. En un estudio caso-control con 87 pacientes con cáncer de mama se puso de manifiesto que en los seis años previos al descubrimiento del cáncer presentaron más dificultades de la vida, pérdidas con importante repercusión emocional y situaciones difíciles que el grupo control. El análisis de supervivencia mostró, asimismo, que los sucesos de la vida en los 12 meses que precedieron al inicio del cáncer junto a otros factores psicosociales como la baja clase social, se asociaron con una menor posibilidad de supervivencia global (Forsen, A et al., 1991).

A.8. Guo, GN (1992), en un grupo de 143 pacientes con cáncer y similar número de controles, analizó treinta y cuatro factores de estrés psicológico con objeto de tratar de identificar los factores de riesgo de cáncer, encontrando una correlación entre cáncer y factores como personalidad introvertida, accidentes familiares, desgracias repetidas y el fallecimiento de hijos; de todos, el principal factor de predisposición fue la personalidad introvertida. El autor sugiere que el estrés psicológico puede jugar un papel importante en la etiopatogenia de los tumores malignos.

A.9. Geyer, S (1993) entrevistó a 92 mujeres que presentaban un nódulo sospechoso en la mama antes de la intervención quirúrgica, investigando los sucesos vitales y la historia familiar de cáncer de mama. Una vez confirmado el diagnóstico hizo dos grupos: (I) de mujeres con cáncer (n = 33) y (II) de mujeres con lesiones benignas (n = 59). En el grupo I se constató mayor incidencia tanto de dificultades crónicas como de sucesos graves. El índice de historia familiar de cáncer de pecho no difirió entre los dos grupos de mujeres con lesiones en la mama siendo, por el contrario, muy inferior en el grupo de control (formado por 20 mujeres con litiasis biliar). En las mujeres de cáncer se encontró una correlación entre factor hereditario y sucesos severos, pero no en el grupo con lesiones benignas. El autor señala que los efectos de los sucesos vitales se explican en el contexto de una mayor susceptibilidad para la enfermedad debido a una propensión hereditaria.

A.10. Estudio con 33 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, cincuenta y siete con un tumor benigno y un grupo control de 20 mujeres con patología biliar (Geyer, S et al., 1993). La investigación se basó en determinar la asociación entre sucesos de la vida, historia familiar de cáncer de mama y enfermedad maligna. En el grupo de cáncer, la incidencia de sucesos más graves fue cuatro veces superior a los del grupo control y las dificultades crónicas de características más severas ocurrieron también más a menudo en el grupo de cáncer. La proporción de historia familiar de cáncer de mama no difirió en los dos grupos afectados con tumores, pero fue muy bajo en el grupo con patología biliar. En el grupo de mujeres con cáncer se encontró una asociación entre sucesos severos y factor posiblemente hereditario, mientras que en el grupo de mujeres con patología tumoral benigna no correlacionaron. Este estudio pone de manifiesto que los efectos de los sucesos estresantes se explican en el contexto de una mayor susceptibilidad a la enfermedad debida a una propensión de tipo hereditario.

A.11. Estudio caso-control con 119 mujeres de edades comprendidas entre los 20 y los 70 años que fueron biopsiadas ante la sospecha de cáncer de mama. Del total, cuarenta y una presentaban enfermedad maligna y el resto, lesiones benignas. Se encontró una significativa asociación entre sucesos de carácter severo y cáncer de pecho, mientras que los sucesos no severos y las dificultades a largo plazo no mostraron ninguna asociación significativa (Chen, CC et al., 1995).

A.12. Estudio caso-control con 99 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama que completaron un inventario de sucesos acaecidos en un período comprendido entre dos y diez años para determinar los cambios experimentados en la vida previos al diagnóstico. Las mujeres con mayor puntuación en cambios de vida mostraron un riesgo 4,67 veces mayor de desarrollar cáncer de pecho que las que tenían una puntuación inferior (Ginsberg, A et al., 1996).

A.13. En un estudio realizado en Hokkaido (Japón) con una muestra de 242 pacientes con cáncer gástrico y 484 controles de edad, sexo y similar lugar de residencia (Watabe, K et al., 1998), se investigó la relación etiológica entre el cáncer gástrico y el estilo de vida, encontrándose que aquellos que comían con rapidez (con la consiguiente deficiente masticación), que carecían de o habían perdido muchos dientes y con fuerte estrés tenían un riesgo más alto de cáncer gástrico. Comer deprisa es muchas veces una manifestación de ansiedad y la pérdida dental también puede estar relacionada con el estrés (ver capítulo correspondiente).

A.14. McKenna, MC et al (1999) en un metaanálisis sobre 46 estudios encuentran una asociación moderada entre diversos factores psicosociales (*coping*

de negación/represión, experiencia de separación/pérdida y eventos estresantes de la vida) y cáncer de mama.

A.15. De Brabander, B et al. (1999), que evaluaron 44 pacientes con cáncer de mama, encuentran que el estrés crónico constituye un factor que predice con fuerza la recaída temprana del cáncer; por el contrario, el estrés agudo no mostró relación con la recaída.

A.16. Grossarth Maticeck, R et al. (2000) muestran los resultados de un estudio realizado en 1973 con 8.059 mujeres con una media de edad de 58 años con el objeto de determinar la existencia de factores de riesgo, tanto físicos como psicológicos, de cáncer de mama, así como la incidencia de mortalidad establecida quince años más tarde. Los factores físicos analizados fueron: a) ausencia de embarazos; b) historia de abortos; c) historia familiar de cáncer de mama; d) patología mamaria previa; e) no amamantar a los hijos; f) alimentación rica en grasas o pobre en vitaminas; g) vida sedentaria; h) ser muy sensible al dolor; i) uso de antidepresivos; j) hábito tabáquico; k) menstruación antes de los 13 años; l) consumo regular de alcohol; m) sobrepeso. Los factores de tipo psicosocial se evaluaron por medio de un cuestionario de personalidad-estrés que informó del estrés en general y conductas de *coping* así como de las características de las mujeres propensas al cáncer de mama. Este estudio pone de manifiesto que: 1) Los factores de riesgo físico predicen la muerte por cáncer de mama con una considerable exactitud. 2) Los factores de riesgo psicosocial (estrés, personalidad) predicen la muerte con menor exactitud. 3) Los factores de tipo físico y psicosocial actúan recíprocamente de forma sinérgica (es decir, se multiplican los efectos). 4) El estrés tiene un importante efecto en las personas con predisposición genética al cáncer de mama. 5) El efecto profiláctico de la psicoterapia sugiere que los factores psicosociales son agentes causales y no meramente estadísticos en la producción del cáncer de mama.

A.17. Butow, PN et al. (2000), que llevaron a cabo una revisión de la evidencia empírica de la relación entre factores psicosociales y desarrollo de cáncer de mama, encuentran que, si bien la relación entre factores psicosociales y cáncer de mama es débil, la represión emocional y los sucesos importantes de la vida son factores de predicción importantes.

A.18. Levav, I et al. (2000) investigaron los efectos del duelo en la incidencia de cáncer. Siguieron durante 20 años una cohorte de 6.284 judíos israelitas que perdieron un hijo adulto en la guerra de Yom Kippur o en accidente entre los años 1970 y 1977. Compararon la incidencia de cáncer en la cohorte estudiada con la de una población similar en la que no había existido dicho suceso luctuoso y se calcularon las supervivencias de los padres con diagnóstico de cáncer previo a la

muerte del hijo comparándolas con la de los correspondientes controles también con cáncer. Entre los padres de víctimas de accidentes y de muertos en combate se observó una incidencia aumentada de procesos malignos linfáticos y hematopoyéticos; lo mismo sucedió con los melanomas. En los padres de hijos fallecidos por accidente también se incrementó el riesgo de cáncer respiratorio. El estudio de supervivencia mostró que el riesgo de fallecimiento se incrementaba por la situación de pérdida en los casos en que el cáncer se había diagnosticado antes del fallecimiento del hijo, pero no si se diagnosticó después. Los resultados de este estudio sugieren que el estrés actúa como un factor de riesgo de diagnóstico de cáncer (melanomas, cáncer respiratorio, cáncer linfático y hemáticos) y que acelera, igualmente, la evolución a la muerte de estos procesos cuando ya están diagnosticados.

A.19. Schussler, G & Schubert, C (2001), en una revisión de estudios prospectivos concernientes al papel de los factores psicosociales en la incidencia y progresión de cáncer, manifiestan que la mayoría de los estudios relativos a los eventos de la vida tienen problemas metodológicos, lo que condiciona la heterogeneidad de los resultados. No obstante, reconocen que existen evidencias de que los factores psicosociales/psicopatológicos pueden promover la progresión del cáncer, siendo más obvio en el caso de un apoyo social insuficiente.

A.20. Price, MA et al. (2001) estudiaron 514 mujeres que precisaron biopsia de mama tras la realización de una mamografía y que paralelamente fueron sometidas a un inventario de dificultades y sucesos estresantes de la vida. También se evaluó el apoyo social, el control emocional y el estilo de *coping*. Según los resultados de la biopsia, 239 resultaron positivas para cáncer de mama y 275 mostraron lesiones benignas. Se encontró una interacción significativa entre estresores de vida de carácter amenazante y el soporte social, de forma que en las mujeres que experimentaron un acontecimiento estresante objetivamente evaluado como altamente amenazante y que carecían de un apoyo emocional íntimo, el riesgo de desarrollar cáncer de mama era nueve veces superior. Este estudio pone de manifiesto, pues, que, si bien no existe una asociación independiente entre sucesos estresantes y cáncer de mama, el apoyo social activo y los sucesos estresantes amenazantes actúan recíprocamente para aumentar significativamente el riesgo de cáncer de mama.

A.21. Brown, KW et al. (2003) en un estudio de seguimiento de 10 años con 205 pacientes con tipos de cáncer muy heterogéneos en cuanto a localización, estado y progresión, diseñado para analizar el valor predictivo del *distress* psicológico, ponen de manifiesto que la sintomatología depresiva fue el indicador más consistentemente relacionado con una menor supervivencia después de controlar otros factores de riesgo de tipo médico y demográfico.

A.22. Los resultados de un metaanálisis de estudios publicados en el período comprendido entre 1966 y 2002, ambos inclusive, por Duijts, SF et al. (2003) no apoyan una asociación global entre los eventos de vida estresantes y el riesgo de cáncer de mama pero sí muestran, sin embargo, un aumento moderado de riesgo de cáncer con el estrés severo asociado al fallecimiento del cónyuge.

A.23. Helgesson, O et al. (2003) en una cohorte representativa de 1.482 mujeres suecas de edades comprendidas entre los treinta y ocho y los 60 años y con un seguimiento de 24 años, ponen de manifiesto que en las mujeres que informaron experiencias de estrés durante los cinco años precedentes el riesgo de cáncer de mama fue el doble respecto de las mujeres que no informaron de estrés.

A.24. En un estudio caso-control con 257 mujeres operadas de cáncer de mama, Kruk, J et al. (2004) ponen de manifiesto que el riesgo de cáncer fue de 3,7 veces mayor en las mujeres con eventos estresantes mayores, con estrés en la vida ordinaria y con depresión. Una proporción mayor de casos que de controles informaron de que su trabajo era estresante, causante de irritabilidad o de mucha responsabilidad.

A.25. Finalmente, otros estudios con mujeres diagnosticadas de cáncer de pecho y tumores benignos, en los que se investigó la existencia de sucesos estresantes antes de que se comunicara a las mismas el diagnóstico, ponen de manifiesto que en el grupo en que la biopsia era positiva se podían constatar, con mayor frecuencia, acontecimientos importantes de carácter estresante causantes de una clara perturbación o de reacciones graves; es decir, la diferencia entre los dos grupos no estribaba simplemente en los propios cambios o acontecimientos de la vida. En relación con este último planteamiento, Ollonen, P et al. (2005) llevaron a cabo un estudio prospectivo caso-control con mujeres finlandesas, como extensión del Estudio de Cáncer de Mama en Kuopio (*Kuopio Breast Cancer Study*). Las mujeres que presentaban alguna sintomatología referida a las mamas fueron remitidas al Hospital Universitario de Kuopio, donde se sometieron a entrevistas en relación con la existencia de eventos adversos y estresantes de la vida antes de cualquier procedimiento diagnóstico. La entrevista se completó con la aplicación del Inventario de Depresión de Beck y el Inventario de Rasgos de Ansiedad de Spielberg's. De las 115 mujeres evaluadas, treinta y cuatro fueron diagnosticadas de cáncer de mama, cincuenta y tres de lesiones de carácter benigno y veintiocho no presentaron lesiones de ningún tipo. Las mujeres del grupo I presentaron una incidencia significativamente mayor de situaciones estresantes de carácter severo o muy severo en los diez años precedentes a la investigación en comparación a los otros dos grupos. Asimismo, las pacientes de cáncer informaron haber sufrido significativamente más pérdidas moderadas o severas que los otros dos grupos. De acuerdo con los resultados obtenidos, los

autores sugieren una asociación global entre los eventos estresantes de la vida y el riesgo de cáncer de mama, en efecto posiblemente mediado por alteraciones del sistema inmune que predisponen a la neoplasia.

B. Estudios que cuestionan la asociación estrés-cáncer

B.1. Estudio con 300 mujeres: 100 con cáncer de mama, 100 con lesiones benignas y 100 aparentemente sanas. Todas completaron un inventario de sucesos vitales documentando las experiencias estresantes durante los tres años anteriores y el de personalidad de Eysenck. No se encontró ninguna diferencia en los dos primeros grupos en el número, naturaleza y severidad de las situaciones de estrés, mientras que, por el contrario, las mujeres del grupo de control registraron mayor nivel de exposición al estrés que las pacientes con lesiones de la mama. Los autores, pues, basándose en estos datos no apoyan la hipótesis de que el estrés predisponga al desarrollo de cáncer de mama (Priestman, TJ et al., 1985).

B.2. Estudio de seguimiento realizado en Italia durante un período de seis años en el que se analizaron los factores psicosociales y el cáncer de mama en 95 pacientes. A los tres meses del diagnóstico, las pacientes completaron una serie de cuestionarios para evaluar las perturbaciones psicológicas, la represión emocional, el ajuste al cáncer, el respaldo social y la incidencia de acontecimientos de la vida experimentados en el pasado (Giraldi, T et al., 1997). Al cabo de los seis años de la primera valoración, se reexaminaron los datos de las pacientes, a fin de evaluar el curso del cáncer. Los resultados del estudio mostraron dos hechos significativos:

- Las pacientes que habían experimentado acontecimientos estresantes, en los seis meses precedentes al diagnóstico de cáncer, presentaban mayor volumen de tumor primario en cirugía.

- En el seguimiento no se halló ninguna relación entre las variables psicosociales y el curso de la enfermedad, siendo los factores clínicos y biológicos, más que los psicológicos, los que tenían una influencia significativa en la progresión del cáncer de mama.

B.3. Otro estudio realizado en Dinamarca, en que se investigó el efecto de un estresor psicológico importante como es el que supone para los padres el diagnóstico de cáncer en un hijo pequeño, cuestiona asimismo la relación cáncer-estrés (Johansen, C et al., 1997). Se analizó la incidencia de dicha enfermedad y la mortalidad por enfermedades no malignas en 11.231 padres, dentro de un estudio nacional de la población danesa. Los datos de los niños fueron obtenidos en el archivo de Registro de Cáncer para el período de 1943-1985. No se constató un

aumento de procesos malignos en los padres desde que se diagnosticó el tumor en el niño hasta 1992; incluso la incidencia fue menor con respecto a la cifra esperada según la tasa de incidencia nacional.

B.4. Un estudio con 204 mujeres sometidas a tratamiento quirúrgico (mastectomía o resección amplia) y posterior radioterapia en el que no se encontró que el estrés psicosocial en forma de sucesos adversos de la vida y dificultades sociales, la enfermedad depresiva o la ausencia de unas relaciones sociales de confianza tuvieran influencia alguna acortando el período postoperatorio libre de enfermedad (Barraclough, J et al., 1992).

B.5. Una investigación prospectiva, con un registro de 15 años de 280 mujeres con cáncer de mama en fase II y tratadas con quimioterapia, no puso en evidencia que los factores psicológicos contribuyeran al aumento de la supervivencia global o al período libre de enfermedad (Tross, S et al., 1996).

B.6. En un estudio con 258 pacientes de cáncer de mama y 614 sujetos de control seleccionados aleatoriamente entre la población, se evaluó la asociación entre sucesos estresantes de la vida y cáncer. Se recogieron por teléfono los datos referidos a once de dichos sucesos. Las pacientes con cáncer de pecho y los controles no difirieron en el número de sucesos estresantes en los cinco años previos al diagnóstico o una fecha de referencia equivalente. Estos resultados, pues, no sugieren una asociación importante entre sucesos de vida de carácter estresante y riesgo de cáncer de mama (Roberts, FD et al., 1996).

B.7. Protheroe, D et al. (1999), que estudiaron la posible influencia de sucesos estresantes y dificultades de carácter estresante en el inicio del cáncer mama en 332 mujeres, no encontraron que hubiera diferencias respecto de situaciones estresantes o dificultades con relación a mujeres con lesiones benignas de la mama, concluyendo que no existe relación entre las citadas variables y el cáncer de mama.

B.8. Un metaanálisis efectuado por Petticrew, M et al. (1999) concluye que los eventos adversos recientes no son factores causales de cáncer de mama.

B.9. De Brabander, B et al. (1999), que evaluaron 44 pacientes con cáncer de mama, encuentran que el estrés agudo no se relacionó con una recaída temprana, si bien manifiestan que el estrés crónico, por el contrario, constituye un factor que predice con fuerza la recaída temprana.

B.10. Estudio diseñado por Maunsell, E et al. (2001) para evaluar la relación entre eventos estresantes de la vida y supervivencia por cáncer de mama. Seiscientas setenta y tres pacientes fueron entrevistadas, entre tres y seis meses después del

diagnóstico de cáncer, acerca del número de eventos estresantes y del impacto percibido por los mismos en los cinco años anteriores al diagnóstico. Considerando como estresantes los eventos negativos, indeseables o que requirieron ajustes, no se encontró ninguna evidencia de que este tipo de estrés afectara negativamente a la supervivencia de las mujeres con cáncer no metastásico.

B.11. Lillberg, K et al. (2001) en un estudio prospectivo con una cohorte de 10.519 finlandesas, en que evaluaron la posible relación entre el estrés de la vida diaria y mayor riesgo de cáncer de mama, no encuentran ninguna evidencia de asociación entre ambos parámetros.

B.12. Graham, J et al. (2002) en un estudio prospectivo con una cohorte de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, evaluaron la posible incidencia de recaídas inducidas por eventos estresantes no encontrando ninguna asociación entre ambas variables.

B.13. Kroenke, CH et al. (2004) no encuentran relación alguna entre el nivel de estrés de mujeres cuidadoras de adultos o niños enfermos y el desarrollo de cáncer de mama. Las variables analizadas fueron las horas de dedicación a la labor de cuidadora, el estrés autoinformado y los niveles de estrógenos. Los autores, no obstante, consideran que este hallazgo no excluye el posible papel del estrés temprano de la vida en la etiología del cáncer de mama.

B.14. Un estudio prospectivo con una cohorte de 6.689 danesas y con un seguimiento de 18 años llevado a cabo por Nielsen, NR et al. (2005) muestra unos resultados un tanto sorprendentes: en las mujeres con mayor nivel de estrés autoinformado en la vida ordinaria, el riesgo de cáncer de mama fue menor respecto de aquellas que informaron de menor nivel de estrés. Los autores, que no efectuaron determinaciones hormonales, consideran factible que estos resultados puedan estar relacionados con menores niveles de estrógenos como consecuencia del estrés, apoyándose en los resultados obtenidos por Kroenke que consignan niveles de estrógenos significativamente menores en las mujeres con mayor número de horas dedicadas a la labor de cuidadora.

Estrés laboral y riesgo de cáncer

Pocos datos encontramos en la literatura acerca de la posible relación entre estrés laboral y cáncer. Spiegelman, D y Wegman, DH (1985) analizaron los factores de riesgo ocupacional para el cáncer colorrectal poniendo de manifiesto que cuatro factores pueden ser relacionados con una mayor incidencia del mismo: exposición prolongada a concentraciones altas de disolventes, de sustancias

abrasivas y de fuel oil así como a niveles altos de estrés laboral según el modelo de Karasek (altas demandas/bajo control). Courtney, JG et al. (1993), que analizaron la relación entre eventos estresantes y riesgo de cáncer colorrectal en un estudio caso-control realizado en Estocolmo entre 1986 y 1988, informan de que, entre otros factores estresantes, la existencia de problemas laborales importantes en los diez años previos se asociaban con una incidencia mayor de cáncer colorrectal, si bien los autores reconocen que estos efectos no eran lo suficientemente precisos. Otro estudio posterior de este autor (1996) concluye que el estrés laboral puede ser un factor determinante de cáncer colorrectal, si bien esta relación no mostró la adecuada consistencia. Achat, H et al. (2000), en un estudio prospectivo con una cohorte de 26.936 enfermeras no encuentran relación entre el estrés en el trabajo y mayor riesgo de cáncer de mama. Jansson C et al. (2004) no encuentran relación entre estrés laboral y cáncer de esófago o de cardias, si bien admiten la posibilidad de que pueda existir una moderada asociación con otros tipos de cáncer. Schernhammer, ES et al. (2004) en un estudio prospectivo con un total de 37.562 enfermeras y ocho años de seguimiento, no encuentran relación entre estrés laboral, según el modelo de Karasek, y riesgo incrementado de cáncer de mama.

No obstante, en los últimos años la posible relación entre trabajo a turnos-trabajo nocturno y desarrollo de diversos tipos de tumores ha sido objeto de análisis por diversos autores. Existen actualmente evidencias que apoyan al menos indirectamente la relación entre la exposición a la luz en la franja de horario nocturno, propia de los trabajadores a turnos-trabajadores nocturnos, con un riesgo mayor de cáncer de mama y de cáncer colorrectal.

El trabajo rotatorio o a turnos es una modalidad de organización laboral imprescindible para cualquier sociedad moderna. Se estima que un 15% de la población laboral realiza algún tipo de trabajo a turnos en variadas áreas, que comprenden tanto al sector de servicios como al industrial (En el ámbito de la CEE se calcula que afecta a 18 millones de personas; en España, fuentes sindicales señalan que más de dos millones de personas tienen turnos de trabajo de estas características). Algunas previsiones indican que para la segunda década del siglo XXI aproximadamente un 40% de la población activa realizará alguna forma de trabajo a turnos.

Por regla general los turnos de trabajo son de 8 horas o de 12 horas; es decir, tres (noche, día, tarde) o dos (día y noche) turnos de trabajo por día. Estos turnos pueden ser rotatorios, que es la forma más común, fijos o una mezcla de ambos. Desde el punto de vista cronobiológico, y cualquiera que sea el sistema de trabajo a turnos que se adopte, se produce siempre una reducción de las horas de sueño y esta modificación del tiempo normal del sueño da lugar a una alteración inevitable de los ritmos circadianos, lo que conduce a una situación de estrés crónico en el

trabajador con turno rotatorio que reconoce tres orígenes: (a) la alteración de los ritmos circadianos; (b) la fatiga y la alteración del sueño; (c) las alteraciones de la vida de relación familiar y social.

A) Alteración de los ritmos circadianos

Como es de sobra conocido, todas las funciones organizadas de los seres vivos poseen cambios cíclicos o periódicos, muchos de los cuales son regulados por el sistema nervioso. Los ritmos circadianos son patrones de actividad que ocurren en un ciclo de 24 horas según los cuales nuestros parámetros biológicos experimentan variaciones periódicas cuyo ciclo completo es el señalado y de forma que son diferentes por el día y por la noche.

Con relación a los ritmos circadianos, el turno de trabajo requiere, en general, que el individuo esté alerta en un momento inadecuado de su ciclo sueño-vigilia. En otros casos, el trabajo a turnos puede resultar en un estado en el cual los ritmos circadianos del individuo pierdan su sincronía. El proceso de ajuste del sistema circadiano al cambio repentino de horario en el nuevo turno es lento y requiere una semana aproximadamente (un día por cada hora de diferencia entre turnos) por lo que el trabajador muestra en general una desincronización durante el turno nocturno. La presencia de sincronizadores externos en antagonismo con el requerimiento impuesto por los turnos (una sociedad diurna para individuos que quieren conciliar el sueño durante el día), afecta negativamente a la adaptación. Los esquemas irregulares de trabajo constituyen un factor agravante que origina auténticas desincronizaciones de carácter crónico.

B) Fatiga y alteración del sueño

Entre un 60%-70% de los trabajadores en trabajos a turnos se queja de alteraciones del sueño y de aumento de la fatiga durante el turno nocturno. Por regla general el trabajador lo atribuye a un sueño insuficiente y no reparador. Una consecuencia extrema de la privación de sueño es la denominada «parálisis nocturna», consistente en episodios de 1-2 minutos de duración, durante los cuales el individuo está consciente de lo que ocurre a su alrededor pero es incapaz de actuar. Esto explica tanto incidentes menores como accidentes de trabajo graves (de clara predominancia nocturna), incluso tragedias industriales del tipo de Chernobyl o el derrame petrolero del Exon Valdez. El sueño en un trabajador con trabajo a turnos puede estar alterado tanto por factores endógenos como exógenos. Los factores endógenos provienen del sistema circadiano, preparado para el despertar en el momento que el trabajador con turno nocturno pretende tener su

descanso. Es común que el trabajador atribuya su falta de descanso al ruido del tráfico, los gritos de los niños, etc., sin percibir que, en realidad, es su sistema circadiano el responsable del sueño inadecuado.

C) Alteraciones de la vida de relación familiar y social

La falta de descanso del trabajador (por ejemplo, en el trabajo nocturno, en que existe alteración del ritmo sueño/vigilia y mayor dificultad para dormir de día, disminuye el sueño profundo y se perturba la recuperación física) conduce a una inadecuación social y doméstica, al impedir al trabajador cumplir adecuadamente con sus obligaciones familiares y sociales. En este sentido, los conflictos sociales y familiares, por ejemplo, la incidencia de divorcios, es significativamente mayor en personas que realizan trabajos a turnos. Aunque existe una amplia variabilidad en la capacidad individual para superar estos problemas, en conjunto se estima que más de un tercio de los trabajadores presentan problemas de adaptación a los cambios de turno laboral y puede llevar, en algunos casos al abandono del trabajo a turnos, si bien en otros casos las molestias son mínimas.

Con relación a las repercusiones en la salud producidas por el trabajo a turnos, existe un aumento significativo en el número de consultas médicas y bajas por enfermedad en este grupo de trabajadores. Las alteraciones más comunes son astenia física matutina, astenia psíquica, trastornos del humor y del carácter (hiperestesia emocional, irritabilidad), trastornos del sueño (hipersomnia diurna e insomnio nocturno) y cefalea matutina. Las alteraciones específicas más comunes son las gastrointestinales, comprendiendo a las gastritis en todas sus variantes y a la úlcera gastroduodenal, y en segundo término, las cardiovasculares. En distintos estudios, a partir de los cinco años de exposición al trabajo a turnos, estas alteraciones aparecen con mayor incidencia que en la población general.

En el estudio de la posible relación la entre cáncer y trabajo a turnos-trabajo nocturno la melatonina adquiere un protagonismo fundamental. Analizaremos, pues, la implicación de la melatonina en el desarrollo de tumores y los efectos del estrés en la liberación de dicha hormona.

Melatonina y cáncer

La melatonina es una hormona sintetizada por los pinealocitos de la glándula pineal o epífisis a partir de la serotonina. El pinealocito capta el triptófano que es transformado en 5-OH triptófano que por descarboxilación se convierte en serotonina; ésta, por la acción de dos enzimas, N-acetil-transferasa (NAT) y el

Hidroxiindol-O-metiltransferasa (HIOMT), se transforma en N-acetil-5-metoxi-triptamina o melatonina (Figura 27.7):

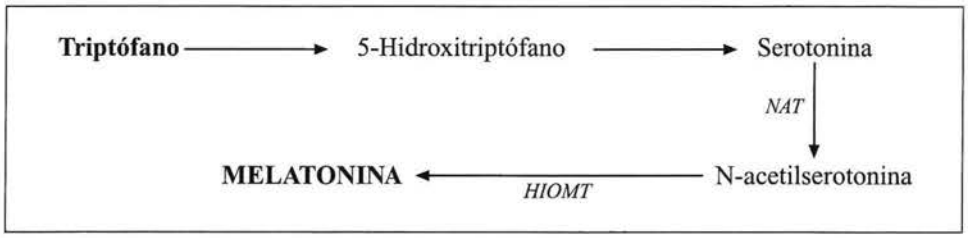


FIGURA 27.7.

La síntesis de melatonina en la pineal depende de las señales luminosas recibidas por el ojo: la oscuridad aumenta la actividad de la NAT y HIOMT y, con ello, la concentración de N-acetilserotonina y melatonina. La luz deprime la actividad de dichas enzimas. La síntesis, pues, de melatonina depende de la información transmitida desde los ojos a la epífisis, según la secuencia indicada en la Figura 27.8.

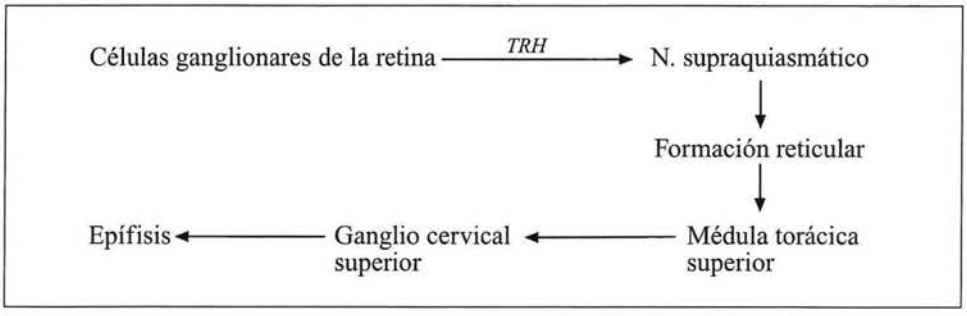


FIGURA 27.8. TRH = tracto retino-hipotalámico.

Los terminales postganglionares del ganglio cervical superior liberan NA que interacciona con los β-receptores de los pinealocitos y aumenta la producción de AMPc y, con ello, la actividad de la NAT. Otro efecto de la NA es el aumento de la captación de triptófano por los pinealocitos. La epífisis actúa regulando la actividad de glándulas tan significativas como las suprarrenales, el páncreas, las paratiroides, las gónadas..., actuando sobre el hipotálamo o sobre la hipófisis.

La melatonina se encuentra en plasma y en orina, siendo su concentración plasmática mayor en la mitad de la noche y menor en la mitad del día. Aunque sus

acciones fisiológicas no son completamente conocidas, se le han asignado los siguientes efectos: a) Modulación de la función gonadal en los mamíferos (tiene acción antigonadotrópica a través de la inhibición de la síntesis y secreción de LH/FSH-RH en el hipotálamo). b) Regulación de los ritmos biológicos. c) Efectos ansiolíticos, sedantes y anticonvulsivantes. d) Reducción de la actividad motora espontánea. e) Promoción del sueño con actividad EEG baja y prolongación del sueño inducido por barbitúricos. f) Aumento de los niveles de serotonina y GABA en el cerebro. g) Potenciación de la inmunidad, pudiendo neutralizar la inmunodepresión inducida por estrés agudo, por medicamentos contra el cáncer y por infecciones virales. La melatonina parece afectar a la función inmune bien directamente, actuando sobre los componentes del sistema inmune, en efecto mediado, según parece, por receptores de melatonina en el tejido linfático o en las células inmunes circulantes, bien indirectamente, en efecto mediado por los glucocorticoides [*Opioides (dinorfina y beta-endorfina), linfocinas (IL-2 e IFN-gamma), la acción directa e indirecta de la melatonina sobre el sistema inmune y otros sistemas endocrinos, respectivamente y una acción neutralizadora de radicales libres, son posibles factores involucrados en los efectos de la melatonina sobre el sistema inmune*]. h) Acción neuroprotectora. Diversos estudios experimentales han puesto de manifiesto su utilidad en trastornos neurológicos y degenerativos producidos por estrés oxidativo y aminoácidos excitatorios como el glutamato. También parece que previene en el hipocampo la muerte celular inducida por estrés oxidativo.

La melatonina desarrolla sus funciones a través de receptores celulares específicos: MT_1, MT_2 y MT_3. Los dos primeros pertenecen a la superfamilia de receptores asociados con proteínas G. Estos receptores median la inhibición por melatonina de la adenilato ciclasa. Como segundos mensajeros de la acción de la melatonina sobre receptores MT_2 se han propuesto a distintos fosfoinositósidos y a derivados del ácido araquidónico y Ca^{2+}. Del receptor MT_3 se dispone de muy poca información tanto estructural como funcional. Se han descrito también otros mecanismos de acción no mediados por receptores, como la unión a la calmodulina citosólica, a través de la cual modula las señales de calcio y las proteínas de la estructura citoesquelética. Uno de los mecanismos de la acción de la melatonina se ejerce directamente sobre el ciclo celular, cuya duración se ve incrementado por alargamiento de la fase G1 y retraso de la entrada en fase S, lo que permite a la célula llegar a un mayor grado de diferenciación; también disminuye la síntesis de ADN en las células no quiescentes que están en fase S y estimula la expresión de las proteínas antitumorales p53 y p21WAF1.

Estudios en animales demuestran una disminución de la incidencia, del tamaño y de la latencia tumoral de los adenocarcinomas mamarios. Asimismo, se ha informado de que la melatonina inhibe el crecimiento de tumores en una variedad de situaciones experimentales y clínicas, especialmente en tumores de mama y próstata. Así, por ejemplo, Lemus-Wilson, A et al. (1995) han demostrado que la

aplicación de melatonina a un cultivo de células de cáncer de mama inhibe el crecimiento tumoral inducido por la prolactina, sugiriendo que la acción de dicha hormona puede estar relacionada con un efecto antagónico de la prolactina. Pacientes con estos tipos de cáncer muestran niveles circulantes reducidos de melatonina, por lo que se ha barajado la hipótesis de que esta hormona pueda estar involucrada en el desarrollo de la enfermedad maligna y actuar directamente en las células tumorales. Estudios clínicos han puesto de manifiesto que su administración sola o combinada con IL-2 tiene efectos antineoplásicos.

En un estudio con 31 pacientes de ambos sexos con tumores sólidos avanzados que no respondieron a la quimioterapia y radioterapia o mostraron respuestas no significativas, y que siguieron tratamiento con melatonina, se puso de manifiesto a los tres meses que, si bien en 19 pacientes la enfermedad había progresado, en los otros doce (39%) se había estabilizado, sin crecimiento adicional del tumor primario o secundario (Neri, B et al., 1998). En otro estudio con 14 pacientes con cáncer de próstata metastásico, los cuales habían mostrado resistencia o habían sido refractarios a la terapia con un análogo de LHRH, al añadir melatonina al tratamiento se observó una reducción del PSA sérico superior al 50% en ocho de los pacientes (54%); se normalizaron las cifras de plaquetas en 3/5 de los pacientes con trombocitopenia previa de carácter persistente; disminuyeron significativamente la prolactina y el factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1) y, finalmente, se logró una supervivencia superior a un año en nueve pacientes (64%) (Lissoni, P et al., 1997). Datos recientes muestran una interacción directa de la melatonina con las células tumorales prostáticas andrógeno-sensibles, que conducen a la atenuación del crecimiento de la célula (Lupowitz, Z et al., 1999). El efecto inhibidor de la melatonina sobre el crecimiento de células de cáncer de mama-estrógeno sensibles pudiera ser debido a la modulación de los receptores de estrógenos en dichas células. Estudios recientes (Rato, AG et al., 1999) ponen de manifiesto que la melatonina interfiere con la activación del receptor de estrógenos por parte del estradiol. Una revisión de estudios clínicos relativos a la utilización de melatonina en oncología efectuada por Panzer, A & Viljoen, M (1997) sirve para resumir los efectos terapéuticos de dicha hormona. Según los datos de dicho estudio, la melatonina puede aumentar la tasa de sobrevida en casos de metástasis, ralentizar la progresión de la lesión, mejorar la calidad de vida, disminuir la frecuencia y severidad de los episodios de hipotensión derivados de la IL-2 (administrada en tratamientos combinados), reducir el riesgo de trombocitopenia y atenuar la severidad de los síndromes mielodisplásicos como consecuencia de la quimioterapia, mejorar la inmunosupresión de otras sustancias citotóxicas y disminuir la ansiedad.

Diversos autores han analizado la incidencia de cáncer de mama en mujeres con trastornos importantes de la visión y con ceguera total. Feychting M et al. (1998) analizaron la incidencia de cáncer en 1.567 ciudadanos suecos de ambos sexos con

ausencia total de visión y en 13.292 cuya visión estaba gravemente deteriorada. La incidencia de cáncer se obtuvo del Registro Sueco de Cáncer y se comprobó que en los primeros era menor, tanto en mujeres como en hombres y aplicable tanto a tumores hormonodependientes como a otros tipos de cáncer, mientras que en las personas con visión gravemente dañada, la incidencia fue mayor respecto a los primeros. Un primer análisis podría sugerir que la causa de esto estribaría en el aumento de melatonina; sin embargo, es más lógico considerar otros factores añadidos mientras que no se realicen estudios de similares características. Verkasalo, PK et al. (1999) hicieron un seguimiento entre 1983 y 1996 de 10.935 mujeres finlandesas con la visión deteriorada y registraron los casos de cáncer obtenidos del Registro Finlandés de Cáncer encontrando que el riesgo menor de cáncer relacionaba con el mayor grado de afectación de la visión. Y Kliukiene, J et al. (2001) que evaluaron 15.412 mujeres con visión dañada demostró que en las mujeres con ceguera total el riesgo de cáncer de mama fue un 36% inferior comparado con las mujeres con visión.

La melatonina puede neutralizar tumores: 1) a través de un efecto celular directo sobre el tumor (modulación de la vía estrogénica, efecto directo sobre el ciclo celular, influencia sobre determinados factores de crecimiento, interacción con la calmodulina y tubulina; incremento de las zonas de comunicación intercelular); 2) potenciando la inmunidad contra los tumores por supresión de la liberación de corticosteroides; 3) influyendo en la respuesta inmune vía *pool* metabólico del zinc, que está disminuido en los tumores y en el estrés. Este metal es necesario para la actividad endocrina normal del timo y la producción de IL-2. La melatonina podría ejercer su acción de disminución de metástasis a través de su interacción con el zinc, restaurando la eficacia del timo y la producción de IL-2; 4) activando el sistema de citocinas que ejercen propiedades inhibidoras del crecimiento de una amplia gama de células tumorales y estimulando la actividad citotóxica de macrófagos y monocitos; 5) mediante su acción antioxidante.

Sin embargo, algunos investigadores indican que el papel de la glándula pineal en afecciones malignas no puede confinarse únicamente a la melatonina sino a otras fracciones de estructura química desconocida que parecen inhibir *in vitro* líneas celulares resistentes a la melatonina.

Melatonina y estrés

En estudios con animales sometidos a diversas situaciones de estrés agudo se ha observado un aumento significativo de la síntesis y secreción de melatonina, que pudiera estar en relación con cambios en la sensibilidad de la glándula pineal a las catecolaminas, o a las características de la inervación simpática de la glándula, o a

los niveles circulantes de catecolaminas (Lynch, HJ & Deng, MH, 1986). Sin embargo, los resultados obtenidos con la aplicación de estímulos agudos durante la noche han mostrado efectos opuestos: disminución brusca de la enzima NAT y de la melatonina con recuperación al cabo de 15-20 minutos (Joshi, BN et al., 1986; Yocca, FD & Friedman, E, 1984). La adrenalectomía previa evitó los efectos del estrés en el primer estudio, pero no en el segundo.

Estudios con niños sometidos a distintas situaciones de estrés agudo (traumatismo intenso, intervención quirúrgica) han puesto de manifiesto que a mayor estrés menor secreción de melatonina (Hernández-Gómez, MV. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. Citado por Muñoz Hoyos, A et al., 2004). Sin embargo, Akerstedt, T et al. (1979) no encuentran modificaciones de la eliminación urinaria de melatonina en sujetos sanos sometidos a estrés psicológico en distintos momentos del día. También hay que significar, en la relación estrés-melatonina, un estudio llevado a cabo con niños sometidos a estrés crónico, como es la que padecen los niños con el síndrome de la carencia afectiva (SCA), en que se ha constatado una menor secreción de melatonina tanto a primeras horas de la mañana como de la noche.

Se ha especulado sobre la existencia de un acoplamiento entre la secreción de glucocorticoides y de melatonina y sobre su posible acción antiestrés. Algunos autores (Hajak, G. et al., 1997) han mostrado que la aplicación de un estrés incontrolable a ratas produce aumento de corticosterona pero no de melatonina y que tanto en personas normales como en pacientes con trastorno de pánico (con excreción urinaria aumentada de cortisol) o con insomnio (con alta incidencia de baja secreción de melatonina) no se ha encontrado una correlación entre excreción urinaria nocturna de melatonina y de cortisol. Es decir, según estos datos no existiría una relación melatonina-glucocorticoides. Sin embargo, otros estudios con ratas (Konakchieva R et al., 1999) han puesto de manifiesto que, tras la administración de melatonina durante siete días, la respuesta adrenocortical a estrés agudo y crónico se mostró significativamente atenuada. Realmente son más los estudios que han investigado los efectos de la melatonina sobre la actividad del sistema HPA que viceversa. Kellner, M et al. (1997) figuran entre los pocos autores que han analizado los efectos del sistema HPA sobre la secreción de melatonina. Partiendo de la base de que los pacientes con episodios de depresión mayor muestran una baja secreción de melatonina y de que el CRH se piensa que está involucrado en las anormalidades del sistema HPA, estos investigadores analizaron si el CRH podía suprimir la secreción de melatonina en sujetos sanos. En un estudio doble-ciego, les fue administrado CRH, ACTH o un placebo a diez varones sanos. Se registraron las respuestas de melatonina y cortisol plasmáticos durante el tratamiento así como el electroencefalograma del sueño después del tratamiento. La administración de CRH redujo significativamente los valores de melatonina obtenidos tras administración de ACTH y placebo. La secreción de cortisol se

reforzó significativamente con la administración de ACTH pero no de placebo o CRH. Es decir, el CRH parece tener un efecto inhibidor de la secreción de melatonina en el hombre normal, por un mecanismo distinto a la liberación de cortisol. Este estudio puede constituir una evidencia del posible nexo entre estrés y secreción de melatonina y, al menos teóricamente, podría constituir otro mecanismo a través del cual el estrés puede incidir en el desarrollo o evolución de los tumores.

Otros estudios han mostrado que la práctica regular de meditación, técnica como sabemos de reducción de estrés, se asocia con niveles elevados de melatonina. En una investigación con 16 mujeres, de las que ocho practicaban regularmente meditación y las otras ocho no, se puso de manifiesto que los niveles en orina de 6–sulfatoximelatonina (metabolito de la melatonina) estaban más elevados en el primer grupo (Massion, A et al., 1995).

Melatonina y trabajo a turnos/trabajo nocturno

Algunos estudios experimentales con animales nos pueden ayudar a entender los efectos del trabajo a turnos/trabajo nocturno sobre la melatonina. Investigaciones de Blask, DE et al. (2002, 2003) han permitido comprobar los efectos de la iluminación en el período nocturno. Cuando ratas que portaban tejido aislado de un hepatoma fueron sometidas a distintas intensidades de luz durante el período de oscuridad se constató un aumento de riesgo de progresión del tumor en efecto mediado por la supresión de la melatonina nocturna y de la captación de ácido linoléico por el tumor como consecuencia de la supresión de la liberación de la melatonina. Por otra parte, en un estudio de características similares con ratas a las que se les habían implantado células de un cáncer de mama humano, dichos autores pusieron de manifiesto que, cuando los animales fueron sometidos a un estímulo luminoso continuo durante el período nocturno, el índice de crecimiento de las células tumorales aumentó marcadamente respecto del observado con la alternancia luz-oscuridad, con supresión de la melatonina y aumento de la captación de ácido linoléico por las células tumorales.

Diversos estudios epidemiológicos han analizado la relación entre cáncer y trabajo a turnos, siendo el cáncer de mama el que más atención ha merecido y, en menor proporción, el cáncer colorrectal.

1) Tynes, T et al. (1996) estudiaron la incidencia del cáncer de mama en operadoras de radio y de telégrafos potencialmente expuestas a la luz durante el período nocturno y, a su vez, a campos electromagnéticos de frecuencia extremadamente baja. El 98% de las mismas había trabajado en buques mercantes.

La muestra utilizada consistió en una cohorte de 2.619 mujeres que habían trabajado como operadoras de radio y telégrafo entre 1920 y 1980. Un total de 50 casos de cáncer se registraron durante todo el seguimiento siendo el cáncer de mama el que mostró un mayor índice de riesgo. No se encontró asociación entre trabajo a turnos y cáncer de mama para edades inferiores a los 50 años, pero sí para edades de 50 años o superiores. El riesgo relativo de cáncer de mama para las trabajadoras con más años de servicio respecto de las que no tenían trabajo a turnos fue de 6,1.

2) Schernhammer, ES et al. (2001) analizaron la relación entre cáncer de mama y el trabajo nocturno de carácter rotatorio durante 10 años con una muestra total de 78.562 enfermeras dentro del Estudio de Salud de las Enfermeras (*Nurses Health Study*) desarrollado en EE.UU. Durante este período de tiempo se documentaron 2.441 casos de cáncer de mama. Los resultados pusieron de manifiesto que las enfermeras que trabajaban en turnos rotatorios con al menos tres noches por mes tenían un riesgo moderado de cáncer de mama, con un incremento adicional del riesgo para las trabajadoras que mantenían dichas condiciones de trabajo durante un mínimo de 30 años.

3) Davis, S et al. (2001), en un estudio caso-control, investigaron a 813 mujeres norteamericanas de edades comprendidas entre veinte y 74 años, diagnosticadas de cáncer de mama, y 793 como grupo control. Entre los datos recabados figuraron los hábitos de sueño y a la iluminación ambiental de la alcoba en los diez años anteriores al diagnóstico así como la correspondiente historia laboral a lo largo de su vida. La evaluación de la información obtenida mostró que el riesgo de cáncer de mama era mayor entre las mujeres que con frecuencia no durmieron por la noche, cuando los niveles de melatonina están más elevados y entre las que informaron que el grado de iluminación de su alcoba era mayor. El riesgo de cáncer de mama era un 60% más elevado en el grupo que trabajaba por la noche con tendencia a incrementarse cuantos más eran los años de trabajo en turnos de noche y mayor el número de horas semanales de trabajo.

4) Hansen, J (2001) investigó en Dinamarca el cáncer de mama en 7.035 mujeres de edades comprendidas entre los treinta y los 54 años con trabajo preferentemente nocturno. Concluyó que para las mujeres que trabajaban de noche, durante al menos seis meses, las posibilidades de sufrir un cáncer de mama, respecto de las mujeres que no trabajaban de noche, eran un 50% mayores y que las probabilidades eran mayores cuanto más largos eran los períodos de trabajo nocturno.

5) Schernhammer, ES et al. (2003), que anteriormente habían investigado la influencia del trabajo nocturno en el desarrollo del cáncer de mama, realizaron un nuevo estudio prospectivo respecto al riesgo de cáncer colorrectal y trabajo a turnos entre las participantes femeninas del *Nurses Health Study*. Documentaron 602 casos

de cáncer colorrectal entre las 78.586 participantes en el período comprendido entre 1988 y 1998. Respecto de las que nunca trabajaron por turnos, el riesgo relativo entre las que sí trabajaron a turnos entre 1-14 años o más de 15 años, al menos 3 noches al mes, el riesgo relativo de cáncer colorrectal fue de 1 y 1,35, respectivamente. Basándose en estos resultados los autores sugieren que trabajar al menos 3 noches al mes durante 15 o más años puede suponer un riesgo incrementado de padecer cáncer colorrectal.

En un análisis crítico de estos estudios epidemiológicos, Swerdlow, A (2003) considera que, si bien se trata de estudios con metodologías diferentes y que cada uno muestra alguna relación significativa entre trabajo a turnos y riesgo de cáncer de mama, la evidencia de una asociación entre ambos factores es apreciable pero no definitiva ni conclusiva, no aclarando si se trata de una asociación causal o es la consecuencia de determinados elementos que introducen un elemento de sesgo, como el consumo de alcohol, determinados hábitos alimentarios u otras variables. Considerados globalmente, tampoco se hace distinción entre mujeres pre- y postmenopaúsicas, si bien Tynes, T et al. 1996) encuentran una relación para mujeres postmenopáusicas pero no para premenopáusicas. Otro elemento de crítica parte del supuesto mecanismo biológico de esta relación que implica casi en exclusiva a la melatonina. Sin embargo, hay que partir del hecho, ya expresado con anterioridad, de que el trabajo a turnos representa un factor de estrés para muchos trabajadores, lo que obliga a considerar la posible implicación de otros factores biológicos, como las hormonas de estrés. En este sentido, Spiegel, D & Sephton, S (2002) consideran que hay que tener presente el efecto de la alteración del sueño como posible factor de riesgo de cáncer de mama. Un estudio de Sephton, S et al. (2000) muestra que la pérdida de variación diurna normal del cortisol es un factor de predicción de mortalidad temprana del cáncer de mama metastásico. El cortisol normalmente muestra una marcada variación diurna, con un nivel máximo por la mañana temprano que disminuye a lo largo del día. En este estudio, los pacientes con ritmo de cortisol aplanado o picos aberrantes y deprimidos tuvieron una mortalidad más temprana. [Un ritmo de secreción aplanado del cortisol puede reflejar un proceso de enfermedad y/o efectos acumulativos de estrés fisiológico y psicosocial (McEwen, BS, 1998)]. El efecto sobre la supervivencia del ritmo del cortisol apareció al cabo de un año, aproximadamente, de la valoración del cortisol y se extendió por lo menos hasta siete años después de la valoración. Por otro lado, pacientes con alto riesgo para cáncer primario de mama muestran modelos circadianos anormales para una serie de hormonas que incluyen el cortisol. Además, en pacientes que autoinformaron de alteraciones del sueño se constataron aplanamientos del ritmo del cortisol (Sephton, SE et al., 2000). Por otro lado, existen evidencias de que la transición por la mañana temprano de la oscuridad a la luz no solo suprime la secreción de melatonina sino que induce una marcada elevación del cortisol (Leproult, R et al., 2001). De esta manera, la alteración del sueño acoplada a la exposición nocturna a la luz no sólo puede

suprimir el pico de melatonina sino que también puede interferir con el nadir normal del cortisol. Por otro lado es probable que los trabajadores a turnos tengan alterado el patrón diurno de cortisol a través de las alteraciones del sueño, por una parte, y el patrón nutricional, estímulos luminosos anormales y alteración del ciclo actividad-reposo, por otra. Asimismo, no puede pasarse por alto el estrés que conllevan los cambios frecuentes de trabajo del día a la noche. Es conocido que la deuda crónica de sueño ha sido relacionada con la alteración del metabolismo de los carbohidratos y la función tiroidea, así como con la elevación de la actividad del sistema simpático y la disfunción del eje HPA. Si tenemos en cuenta que estos efectos son similares a los que se ven en el envejecimiento normal, es razonable pensar que la deuda del sueño puede incrementar la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo el cáncer, mediante procesos similares a los vistos en la edad avanzada. De esta forma, la asociación de la alteración del sueño con el riesgo de cáncer puede ser mediada por diversas vías que, aunque se puede incluir, no puede limitarse exclusivamente a la alteración de la secreción de la melatonina. Como conclusión de lo expuesto hasta ahora podemos decir que la pérdida de variación diurna normal del cortisol es otro posible mecanismo a tener en cuenta en la asociación observada entre el trabajo a turnos y la incidencia del cáncer de mama.

Estrés y lesiones precancerosas

Se ha señalado que diversos factores relacionados con el estilo de vida, como la nutrición, el tabaco, el alcohol, así como el estrés mental, pueden ser de importancia en el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer en la cavidad oral. Así, por ejemplo, se sabe que el excesivo consumo de alcohol y tabaco induce lesiones de leucoplasia oral y probablemente también de eritroplasia: el alcohol y el tabaco aumentan la producción de radicales libres reactivos e inducen inmunosupresión; especies de oxígeno activo y otros radicales libres median alteraciones fenotípicas y genotípicas que conducen a mutaciones neoplásicas. Deficiencias en factores nutricionales, como el hierro, han sido ligadas al síndrome de Plummer-Vinson que muestra un rasgo precanceroso. El estrés mental puede estar involucrado en el liquen plano. La leucoplasia, la eritroplasia y el liquen plano son consideradas lesiones precancerosas.

La desnutrición se caracteriza por una marcada depleción tisular de nutrientes antioxidantes, que incluye la gamma-glutamil-glicina (GSH), un importante antioxidante celular y modulador de la activación de las células T. El GSH, o su precursor, la cisteína, inhiben la activación del factor de transcripción nuclear KB (NF-kappa B) que se ha mostrado protector de cáncer oral derivado de la leucoplasia e inducido químicamente. La inmunosupresión ocasionada por malnutrición, así como por el tabaco y el alcohol, promueven la alteración de la

función salivar y de la inmunidad de la mucosa oral y una prominente reducción del número de células CD4 helper, con cambios menos significativos en el número de células T supresoras, y disminución de la actividad de células NK, entre otras.

Partiendo del hecho de que las mujeres con infección por VIH y papilomavirus humano presentan mayor riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial cervical y cáncer debido a las alteraciones sobre el sistema inmune, diversos autores han llevado a cabo investigaciones que evalúan el impacto del estrés sobre la evolución de estas lesiones *[Los virus del papiloma humano (VPH) constituyen un grupo de más de 100 tipos de virus. Se denominan "papilomavirus" porque ciertos tipos pueden causar verrugas o papilomas que constituyen un tipo de tumor benigno. La infección por VPH es una de las enfermedades de trasmisión sexual más comunes y constituye una de las principales causas de cáncer de útero o cerviz].*

Así, en un estudio llevado a cabo con mujeres que, en su mayoría, se encontraban recuperándose del abuso de drogas y en las que la mitad estaba diagnosticada de HIV, Lovejoy, NC et al. (1997) señalan la existencia de una asociación entre el estrés y las lesiones precancerosas en el cérvix. La valoración de los riesgos personales de sufrir lesiones precancerosas de células intraepiteliales escamosas del cuello demostró que las mujeres diagnosticadas de lesiones precancerosas experimentaban mayor tensión psicológica y disfunción familiar que las mujeres sin dichas lesiones.

Coker AL, et al. (2003), en un estudio caso-control con 383 mujeres que por los resultados de la biopsia fueron divididas en tres grupos: 1. con lesión intraepitelial escamosa de alto grado (n = 59); 2. con lesión intraepitelial de bajo grado (n = 163) y 3. con citología cervical normal (n = 160), ponen de manifiesto una relación entre estrés psicosocial y lesión intraepitelial escamosa de bajo grado sugiriendo que el estrés puede jugar un papel en el desarrollo de la citada lesión.

Pereira, DB et al. (2003), en un estudio de seguimiento durante un año de 32 mujeres afroamericanas y caribeñas HIV positivas, apuntan que las situaciones estresantes de la vida aumentan la probabilidad de desarrollar lesiones intraepiteliales esmacosas persistentes/progresivas, sugiriendo que el estrés puede ser un factor de riesgo independiente para la persistencia o progresión de las lesiones intraepiteliales escamosas en mujeres HIV positivas.

Factores psicosociales y cáncer

Si bien en muchas patologías parece existir una asociación estrés-enfermedad, lo que indica que en el inicio y/o evolución de la enfermedad el estrés, por sí mismo,

podría jugar un determinado papel, cuando hablamos de cáncer parece más correcto buscar una relación entre factores psicosociales y cáncer, ya que es en los procesos neoplásicos donde parece adquirir todo su valor la interacción presión medioambiental/recursos de afrontamiento (apoyo social, personalidad y estrategias de *coping*).

A. Personalidad y cáncer

Como en el caso de las enfermedades coronarias, el objetivo de numerosos estudios ha sido tratar de precisar un tipo de personalidad con predisposición al cáncer. Diversos investigadores han señalado que los rasgos más característicos de la personalidad con predisposición al cáncer, y que constituirían la denominada personalidad tipo C, son:

- La supresión de manifestaciones emocionales (incapacidad para expresar abiertamente sentimientos y necesidades) con negación de emociones fuertes.

- La imposibilidad de enfrentarse adecuadamente al estrés.

A éstas podríamos añadir otras como son:

- Tener mucha paciencia.

- Evitar conflictos (incapacidad para protestar aunque se vaya en contra de los propios intereses), ser apaciguadores, dóciles, acomodarse con facilidad a los otros (tanto a las opiniones como a las necesidades).

- Tener gran dificultad para hacer las cosas por uno mismo (para conseguir los propios deseos o propósitos).

Estrés y personalidad interactuarían generando sentimientos de desamparo, desesperanza y depresión.

Grossarth-Maticeck, Eysenck y Vetter llevaron a cabo amplios estudios en la ex-Yugoslavia y en Alemania en los que investigaron la posible relación entre diferentes factores de personalidad (Tipo 1 o C, tipo 2 o A, tipo 3 con características de los dos anteriores y tipo 4 parecido al B de FriedmanRosenman) y las causas del fallecimiento, especialmente por cáncer y cardiopatía isquémica, con un seguimiento de 10 años.

De estas investigaciones únicamente aportaremos los datos relativos al cáncer.

Uno de los estudios se llevó a cabo con un grupo de 1.353 personas pertenecientes a una zona rural yugoslava. Al cabo del período de tiempo señalado se puso de manifiesto que, de un total de 303 personas asignadas al primer tipo (Tipo 1), según un cuestionario apropiado, vivían el 23,8% y habían fallecido por cáncer un 46,2%, cifra que contrastaba claramente con el porcentaje de fallecimientos por cardiopatía isquémica, para esa misma tipología psicológica, que fue del 8,3%.

Los otros dos estudios se realizaron en Alemania (Heidelberg) utilizando dos muestras: una constituida por un grupo de 872 personas elegidas al azar y otra de 1.042 personas que estaban sometidas a un gran estrés. Los resultados fueron:

- En la primera muestra: al cabo de 10 años y de las 109 personas con personalidad tipo 1, habían fallecido de cáncer el 17,4% frente al 1,8% de fallecimientos por cardiopatía isquémica.

- Segunda muestra: de 489 personas de tipo 1 habían fallecido el 38,4% contra el 7% por cardiopatía isquémica.

Otros datos extraídos de esta investigación son:

- La muestra con estrés presentó el mayor número de fallecimientos al cabo de los 10 años o, lo que es lo mismo, vivían más personas en la muestra sin estrés que en la muestra con estrés.

- Cuando se interrelacionaron el factor personalidad y el factor tabaco, se comprobó el efecto sinérgico de ambos en el fallecimiento por cáncer de pulmón, aunque los autores, ateniéndonos a sus resultados, ponen mayor fuerza en la personalidad que en el tabaco, a este respecto. Este efecto sinérgico entre factores de riesgo fue confirmado en un estudio posterior, por los mismos autores. En él utilizaron como factores de riesgo, además de los indicados anteriormente (tabaco y personalidad), el factor herencia (determinado por la presencia de cáncer de pulmón o fallecimiento por el mismo de un pariente de primer grado) y la existencia de bronquitis. La suma de los factores de riesgo incrementaba significativamente el fallecimiento por cáncer de pulmón.

En pacientes con melanoma se ha informado de una conducta de represión superior a la de controles sanos y, particularmente, respecto a pacientes con afecciones cardiovasculares. Se ha especulado con la posibilidad de que este estilo de conducta pueda conducir a una demora en la obtención del diagnóstico y del tratamiento, aun cuando algunos estudios no han confirmado este extremo.

En un estudio con un grupo de 637 pacientes con cáncer colorrectal se han encontrado, en comparación con controles sanos, algunos rasgos de personalidad característicos, en línea con lo anteriormente indicado, consistentes en: tendencia a la represión de emociones negativas como la ira y otras; evitación de conflictos; represión de reacciones que puedan ofender a los demás; comportamiento social agradable, con predominio de las buenas formas y cumplimiento de las normas sociales (Kune GA et al., 1991).

B. Estilo de *coping* y cáncer

Se ha señalado que las personas que muestran un espíritu y un ánimo de lucha y de superación presentan mejor evolución que aquellos que reaccionan con impasibilidad, sentimiento de indefensión o desesperanza. Algunos estudios prospectivos, realizados con afectadas de cáncer de mama, han puesto de manifiesto que las pacientes que presentaban un espíritu luchador evolucionaban más favorablemente (mayores intervalos libres de enfermedad y expectativas de vida) que aquellas en las que predominaba el estoicismo, la indefensión y/o la desesperanza. Resulta significativo, en este sentido, el caso descrito de una mujer de 45 años que desarrolló un cáncer de mama tres años después de la pérdida de su hijo único. El niño murió en un accidente ocurrido en casa, mientras la madre estaba cerca de él pero sin que pudiera hacer nada por ayudarle; por otra parte, el afecto por el niño compensaba las deficiencias en su matrimonio. La paciente tenía un riesgo genético-familiar moderado. Este hecho tuvo en dicha mujer una intensa repercusión psicológica, desarrollando una intensa y prolongada aflicción y desesperación. Se especula con la posibilidad de que en este caso el estrés podría haber contribuido a la activación de una neoplasia latente y/o alteración de la inmunovigilancia durante una fase crítica (Biondi M et al., 1996).

En un estudio con mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, a los tres meses de sufrir una mastectomía fueron asignadas a cuatro grupos diferentes de estudio, de acuerdo con su actitud frente a la enfermedad, consistente en:

a) negar la enfermedad,
b) aceptarla y querer combatirla,
c) aceptar resignadamente la enfermedad y
d) desesperanza ante la misma.

El seguimiento de cinco años puso de manifiesto que el 75% (15/20) de las pacientes de los dos primeros grupos no presentaba metástasis frente al 35% (13/37) de las pacientes de los dos últimos grupos. Al cabo de diez años, el 55% (11/20) de las pacientes de los dos primeros grupos permanecía sin metástasis, mientras que de los dos últimos grupos sólo el 22% (8/37) carecía de ellas.

Greer, S et al. (1979), en un estudio prospectivo, multidisciplinar, con 69 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, evaluaron la respuesta psicológica de las mismas a los tres meses de la mastectomía, comprobando que a los cinco años la supervivencia libre de recurrencias era más común entre las pacientes que habían reaccionado inicialmente al cáncer con sentimiento de rechazo o que tenían un espíritu luchador, respecto de aquellas otras pacientes que habían tenido una respuesta de aceptación estoica o sentimiento de impotencia o desesperanza.

En otro estudio prospectivo con 103 pacientes con cáncer de pulmón se analizó si los factores psicológicos eran predictivos de una mayor supervivencia. Se partió de la hipótesis de que la tensión emocional, la depresión y el *coping* depresivo se asociaban con una supervivencia más corta y que, por el contrario, la esperanza y el *coping* activo se relacionaban con una supervivencia más larga. Los resultados de esta investigación confirmaron la hipótesis, viéndose que el mejor predictor psicológico era el *coping* activo (Faller, H et al., 1997).

Los estudios que analizan la influencia de la depresión en la incidencia y/o evolución del cáncer son contradictorios. Aunque los estudios iniciales mostraron que los individuos deprimidos tenían un riesgo mayor de incidencia de cáncer, investigaciones posteriores no han confirmado este papel etiológico principal del estado de ánimo deprimido, habiéndose sugerido para la depresión un papel de cofactor de acuerdo con estudios que han encontrado que, cuando se asociaba dicho estado de ánimo con un conocido factor cancerígeno, como el tabaco, no sólo aumentaba significativamente el riesgo de cáncer asociado con el tabaco, sino que incluso aumentaba el riesgo de cánceres normalmente no asociados con el consumo del mismo. En un estudio reciente realizado con mejicanos americanos de edad avanzada, en que se investigó la asociación entre estrés y síntomas depresivos con la prevalencia de cáncer, Schneider, MG & Chiriboga, DA (2005) muestran que los eventos estresantes, en especial los que implicaron pérdida así como la depresión clínica estaban asociados positivamente con la enfermedad, en especial en los hombres que manifestaban, además, desesperación. El nexo entre estado deprimido y cáncer podría deberse, al menos teóricamente, a las alteraciones neuroendocrinas e inmunes asociadas a la depresión y a las conductas de riesgo que a menudo conlleva la depresión, como beber, fumar y una nutrición deficiente.

En un estudio semiprospectivo con 2.163 mujeres que acudían regularmente a una clínica para realizar exploraciones rutinarias de la mama, Cooper, CL et al. (1993) han mostrado que ciertas estrategias de *coping* y características de personalidad predisponen a algunas mujeres a un mayor riesgo de cáncer de mama a raíz de la existencia de sucesos vitales que implican pérdida. Los autores sostienen que la exposición regular a situaciones de estrés parece reducir el riesgo,

mientras que experimentar aunque sea un único suceso vital importante puede ser potencialmente más perjudicial, en particular si la persona es incapaz de exteriorizar sus emociones y obtener la ayuda y asistencia adecuadas.

C. Respaldo social y cáncer

El respaldo social parece ser un factor muy importante en los pacientes con cáncer. Se han asociado con un incremento en la supervivencia al cáncer diversas variables sociales, como número de personas y/o amigos que muestran su apoyo, la situación conyugal, el trabajo fuera de casa (que amplía la dimensión de la red social). Respecto al estado conyugal, estudios realizados en este sentido muestran resultados variables. Así, algunos sugieren que el respaldo conyugal de alta calidad puede ser un elemento protector; otros no han encontrado relación entre estado conyugal y supervivencia; incluso en personas que carecen de dicho estado, como es el caso de mujeres solteras, se ha informado de una mejor evolución del cáncer respecto de personas con una situación conyugal buena.

El aislamiento social tendría un efecto similar al estrés psicológico. (*Una persona aislada socialmente es, más que la que vive sola, la que no comparte con otras personas, por el motivo que sea, sus sentimientos y emociones*).

De forma resumida podemos decir que:

1. Parece ser más convincente el papel de los factores psicológicos con respecto a la progresión del cáncer que a la iniciación del mismo (Garssen, B et al., 1999).

2. Los estresores psicosociales pueden estar ligados a la recurrencia o supervivencia al cáncer (Boermeester, MA et al., 1999).

3. El número de sucesos estresantes de la vida no predice la vulnerabilidad para desarrollar cáncer de mama o la supervivencia al mismo (Hilakivi Clarke, L et al., 1994).

4. El factor crucial para el crecimiento de un tumor resulta de la interacción entre estrés, personalidad del individuo y apoyo social y del efecto de esa interacción con las habilidades de *coping* del individuo (Hilakivi Clarke, L et al., 1994).

5. Determinados mecanismos de *coping* y la red social del paciente pueden tener valor pronóstico (Boermeester, MA et al., 1999).

6. Las relaciones sociales y el apoyo social pueden operar de forma diferente, dependiendo de la localización del cáncer y de la extensión de la enfermedad (Ell, K et al., 1992).

7. La exposición regular a situaciones de estrés parece que reduce el riesgo de malignidad; es decir, parece que un cierto nivel de estrés tiene un cierto efecto protector, mientras que sufrir aunque sólo sea un único suceso mayor de la vida parece más perjudicial en particular si el individuo es incapaz de expresar sus emociones y de obtener una apropiada ayuda y consejo (Cooper, CL et al., 1993).

El cáncer como agente estresor crónico

El diagnóstico y el tratamiento del cáncer suponen una causa de estrés crónico. Las personas en estas circunstancias a menudo experimentan dificultades de ajuste y efectos biológicos importantes.

En cincuenta pacientes de cáncer avanzado no tratados se determinaron diversos neurotransmisores y parámetros inmunes: noradrenalina (NA), adrenalina (ADR), dopamina (DA), serotonina (5-HT) libre y plaquetaria, cortisol, GH, linfocitos, subconjuntos de linfocitos y la proporción CD4/CD8 en cuatro circunstancias: a) en cortos períodos libres de síntomas; b) en prolongados períodos con baja sintomatología; c) en fase de exacerbación; y d) en fase terminal. Los pacientes con largos períodos de escasa sintomatología mostraron normalidad en todos los parámetros citados a excepción de la 5-HT plaquetaria que estaba incrementada, mientras que en los pacientes que permanecían asintomáticos durante cortos períodos de tiempo mostraron, fundamentalmente, incrementos de NA, de ADR y de cortisol. Durante los períodos de exacerbación se observaron incrementos de NA, ADR y cortisol, así como aumentos adicionales de DA, 5-HT con disminución de linfocitos, subconjuntos de linfocitos y de células NK. En las fases terminales disminuyeron todos los neurotransmisores y los parámetros inmunes a excepción de la DA y la 5-HT libre, que permanecieron elevados (Lechin, F et al., 1990). Parece, pues, que estas variaciones de las hormonas de estrés pueden constituir una manifestación biológica del estrés propio de la enfermedad: durante los períodos de baja sintomatología existirían bajos niveles o ausencia de estrés, mientras que en las fases de exacerbación o de cortos períodos asintomáticos el nivel de estrés estaría incrementado, especialmente en las fases de exacerbación.

Se ha llegado a afirmar que la mitad de los pacientes con cáncer presentan un trastorno psiquiátrico, normalmente un trastorno de ajuste con depresión, si bien datos recientes, obtenidos en un estudio con 456 pacientes, ponen de relieve una

incidencia de depresión del 14%, cifra sustancialmente inferior (Berard, RM et al., 1998). En un metaanálisis de 58 estudios realizados entre 1980 y 1994 acerca de los problemas psicológicos y psiquiátricos en los pacientes con cáncer se encontró una mayor incidencia de depresión respecto a la población normal pero ninguna diferencia significativa con respecto a otros factores como ansiedad y tensión psicológica; con respecto a pacientes psiquiátricos los que tenían cáncer mostraron, significativamente, menos depresión, ansiedad y tensión psicológica (Van Spijker, A et al., 1997).

El estrés provocado por el cáncer puede afectar, obviamente, al sistema inmune, reduciendo posiblemente la capacidad de los individuos para resistir la progresión de la enfermedad y la diseminación metastásica. Ciento dieciséis pacientes con cáncer de mama invasivo y tratados quirúrgicamente completaron una encuesta validada para evaluar el estrés de ser paciente de cáncer antes de realizar la terapia coadyuvante investigándose su posible influencia en la respuesta inmune de los mismos (Andersen, BL et al., 1998). Los datos obtenidos pusieron de manifiesto que el nivel de estrés predijo con carácter significativo:

a) una baja capacidad de lisis de las células NK;

b) una disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos en sangre periférica a la leptina y a anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de células T;

c) una respuesta disminuida de las células NK al IFN-γ recombinante.

Estos datos ponen de manifiesto que los efectos fisiológicos del estrés inducidos por la propia enfermedad inhiben las respuestas celulares inmunes que son relevantes para el pronóstico del cáncer, como la citotoxicidad de las células NK y la respuesta de las células T. No obstante, este estudio no aclara la duración de este efecto y su posible repercusión en la salud, por lo que serían precisos estudios adicionales para aclarar el verdadero significado de estos hallazgos.

Otros investigadores han analizado la respuesta inmune en ausencia y en respuesta a estresores de laboratorio, en pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos axilares positivos y que, durante el estudio, recibieron tamoxifeno. Los pacientes tenían, en estado basal, un número absoluto de células NK significativamente más alto que las personas normales. Se especuló con la posibilidad de que fuera una señal de activación inespecífica causada por las células tumorales o bien un efecto inmunoestimulador del tamoxifeno. Respecto a linfocitos totales, células CD3, CD4, CD8 y células B no se encontraron diferencias. La aplicación de una prueba de estrés (tarea de pronunciar un

discurso), mostró un aumento global de células NK y CD8, mientras que los cambios observados en las células CD4 y B fueron menores.

Cáncer y Síndrome de Estrés Postraumático (PTSD)

Queda fuera de toda duda que los avances médicos han propiciado que un mayor número de pacientes viva períodos más largos libres de enfermedad. También se ha podido constatar en un número determinado de individuos que la experiencia del diagnóstico, del tratamiento y supervivencia al cáncer, conlleva problemas en su bienestar psicológico. Así, diversos estudios, realizados en adultos y niños supervivientes de cáncer, han puesto de manifiesto un incremento de los problemas psicológicos del tipo de trastornos de la autoestima, de la propia imagen corporal, de la intimidad y la sexualidad, así como síntomas de ansiedad y depresión relacionados con el temor a la recaída y al enfrentamiento con la muerte.

Pero también se ha informado de que pacientes que sobreviven al cáncer presentaban un conjunto de síntomas semejantes a los vistos en personas con síndrome de estrés postraumático (PTSD) causado por sucesos estresantes extremos (desastres naturales, violación, etc).

Tales síntomas son:

- Comportamiento elusivo (evitar el recuerdo persistente del traumatismo).
- Pensamientos invasivos (reexperiencia del traumatismo).
- Excitabilidad aumentada (hipervigilancia, irritabilidad).

Los síntomas de PTSD parecen disminuir con el tiempo, si bien persisten en un subconjunto de los pacientes que sobreviven al cáncer (Stuber, ML et al., 1997).

Los pacientes con cáncer pueden experimentar un síndrome de estrés postraumático como consecuencia del diagnóstico de cáncer, del tratamiento o de un episodio traumático anterior (Kwekkeboom, KL; Seng, JS, 2002). En este sentido, Onishi, H et al. (2003) informan de un paciente que desarrolló PTSD después de un diagnóstico de sospecha de cáncer de pulmón que persistió incluso después de ser confirmada la benignidad de la lesión. El paciente había tenido una experiencia traumática previa consistente en la muerte de un amigo por cáncer de pulmón. (*La consideración del trastorno de estrés postraumático en los casos de cáncer proviene del cambio de definición de los criterios de traumatismo llevado a cabo en el DSM-IV; según éste, la característica esencial del PTSD consiste en la presentación de síntomas característicos que sobrevienen tras la exposición a un suceso psicológicamente angustioso donde existe una amenaza de muerte, de*

lesiones graves o de daños a la integridad de la persona o de otros, o donde eso sucede. Entre dichos sucesos se incluye el diagnóstico de una enfermedad que pone en peligro la vida o saber que un hijo tiene una enfermedad potencialmente mortal. De esta forma se considera actualmente, de acuerdo con los nuevos criterios del DSM-IV sobre el PTSD, que los enfermos de cáncer pueden ser considerados como pacientes con riesgo de padecer un síndrome de estrés postraumático. De hecho algunos estudios han documentado de forma fiable la presentación de PTSD en pacientes oncológicos).

La mayoría de los estudios realizados en la investigación del PTSD en los pacientes de cáncer se han llevado a cabo en niños y adultos jóvenes supervivientes de cáncer (A), adultos en tratamiento (B) y en las familias de dichos pacientes y supervivientes (C), centrándose más en los síntomas que en el diagnóstico de PTSD *per se.*

A. En supervivientes de enfermedad de Hodgkin se ha constatado una alta prevalencia de síntomas invasivos, elusivos y bajos niveles de motivación íntima (Kornblith, AB et al. 1990, 1992); en leucémicos y supervivientes de esta enfermedad se ha encontrado una correlación entre los síntomas invasivos y la dificultad psicológica (Lesko, LM et al., 1992; Greenberg, DB et al., 1994); en pacientes con cáncer de cuello y cabeza se han comprobado síntomas elusivos e invasivos poco tiempo después de haberse realizado el diagnóstico, durante el tratamiento y posteriormente al mismo (Manuel, GM et al., 1987). En niños a los que se practicó trasplante de médula ósea se ha informado de la presentación de síntomas de PTSD que se alargaron hasta doce meses después de realizado el mismo (Stuber, ML et al., 1991, 1994). En un grupo de supervivientes de leucemia de edades comprendidas entre 7 años y 19 años el 12,5% manifestaron síntomas de PTSD (Stuber, ML et al., 1996).

Hobbie, WL et al. (2000) evaluaron un grupo de 78 adultos jóvenes (18-40 años) que habían seguido tratamiento por cáncer en la niñez poniendo de manifiesto que el 20,5% mostraron síntomas compatibles con los criterios del PTSD (síntomas de intrusión y de evitación, de ansiedad y malestar psicológico). Un porcentaje similar encuentran Meeske, KA et al. (2001) en un grupo de 51 jóvenes supervivientes de cáncer desarrollado en la niñez.

Langeveld, NE et al. (2004), que analizaron los síntomas de PTSD en una muestra de 500 supervivientes de cáncer, hallan una diferencia significativa entre ambos sexos: el 20% de los supervivientes del sexo femenino tuvo una puntuación alta en la escala de Impactos de Eventos (IES) en las subescalas de evitación e intrusión, por un 6% del sexo masculino. Según estimaciones llevadas a cabo por Taieb, O et al. (2003), los síntomas de PTSD se presentan entre un 2% y un 20% de los niños supervivientes de cáncer.

B. En adultos con cáncer, Green, BL et al (1998) estudiaron 160 mujeres con cáncer de pecho en fase temprana y ganglios negativos; los síntomas de PTSD fueron comunes, pero sólo en el 3% de las entrevistadas se encontraron criterios estrictos para el PTSD relacionado con el cáncer en los 4-12 meses siguientes al tratamiento médico. En 106 pacientes operadas de cáncer de mama, los síntomas de PTSD, intrusivos y de evitación, estaban presentes en el 15% a los seis meses y en el 13% a los doce meses (Tjemsland, L et al. 1998). Hampton, MR & Frombach, I (2000), que investigaron a 59 mujeres y 28 hombres con cáncer, encuentran mayor número de mujeres que de hombres con síntomas de PTSD (27% y 10%, respectivamente). Geffen, DB et al. (2003), que analizaron los síntomas de PTSD de ocho pacientes con enfermedad de Hodgkin y treinta y seis con linfoma no Hodgkin con los síntomas de otro grupo de personas que habían experimentado eventos traumáticos como posibles desencadenantes de PTSD, llegan a la conclusión de que el linfoma puede ser considerado como un trauma similar a otras situaciones que pueden inducir un PTSD, incluso encuentran que los síntomas de hiperexcitación son más severos en los pacientes de linfoma.

Aunque la práctica totalidad de los estudios han analizado la posible presentación de PTSD en pacientes con cáncer, Lindberg, NM & Wellisch, DK (2004) investigaron el grado en que las mujeres con alto riesgo familiar de cáncer de mama presentaban reacciones traumáticas coherentes con el perfil de síntomas de PTSD. En una muestra de 73 mujeres los autores informaron de que un 4% de las mismas presentó síntomas consistentes con el diagnóstico de PTSD y un 7% adicional presentó síntomas consistentes con niveles subclínicos de PTSD.

C. De acuerdo con los criterios del DSM-IV, los familiares de pacientes y supervivientes de cáncer pueden presentar síntomas característicos de PTSD. Tener que enfrentarse con la amenaza potencial contra la vida del paciente, así como su implicación reiterada, cuando menos emocional, en los tratamientos y en los efectos secundarios de los mismos son argumentos utilizados para justificar la presentación de PTSD en los familiares de dichos enfermos. Stuber, ML (1994) informa de la presentación de síntomas moderados de PTSD en un cuarto de padres y madres de niños supervivientes de cáncer, si bien un 7% de estas últimas manifestó presentar síntomas intensos. Pelcovitz, D et al. (1996) encuentran mayor prevalencia de PTSD de larga duración en un grupo de 24 madres de supervivientes de cáncer pediátrico respecto a otro grupo de madres de niños sanos. Barak, LP et al. (1997) compararon los síntomas de estrés postraumático en los padres de 309 supervivientes de cáncer infantil con los síntomas de familias de niños sanos y encuentran que los primeros presentaron niveles significativamente más altos de síntomas de PTSD que los padres del

grupo de control. Otros estudios (Manner, SL et al., 1998; Brown, RT et al., 2003; Kazak, AE et al., 2004) informan de resultados similares. En líneas generales, el índice de presentación de síntomas de PTSD en padres de niños con cáncer oscila entre el 10% y el 30%.

Estudios recientes han puesto de manifiesto alteraciones en el volumen de hipocampo y amígdala en supervivientes de cáncer con síntomas de PTSD. Nakano, T et al. (2002) determinaron el volumen del hipocampo por RMN de 67 mujeres operadas de cáncer de mama tres años antes, sin historia de depresión mayor o PTSD previos al diagnóstico de cáncer. En las mujeres que presentaban recuerdos dolorosos relacionados con la enfermedad, el volumen del hipocampo fue un 5% menor respecto de las que no presentaban dicho síntoma, resultando afectada únicamente la memoria visual inmediata pero no la verbal. Por su parte, Matsuoba, Y et al. (2003) llevaron a cabo estudios de neuroimagen por RMN de la amígdala de 33 supervivientes de cáncer de mama con historia de recuerdos intrusivos relacionados con el cáncer y 41 supervivientes de cáncer sin los síntomas descritos. Los dos grupos eran semejantes en edad, talla, consumo de alcohol y características médicas excepto las indicadas. La amígdala de las mujeres del primer grupo era significativamente menor que la de las del segundo, lo que hace pensar que el volumen de la amígdala de los supervivientes de cáncer depende de la existencia, o no, de recuerdos intrusivos.

Los factores que pueden influir en la susceptibilidad de estos pacientes para sufrir PTSD son:

- El impacto físico y psicológico que representa una enfermedad que amenaza la vida, la integridad física y la propia autonomía.

- Los síntomas que frecuentemente presentan como son dolor, fatiga, debilidad, náuseas y/o vómitos.

- Los procedimientos médicos de exploración y control a que son sometidos a menudo, así como los diversos tratamientos de quimioterapia, radioterapia, cirugía, etc.

- Las hospitalizaciones que son requeridas con frecuencia para estos enfermos.

Los síntomas del PTSD se desarrollan como una función del condicionamiento clásico y del aprendizaje instrumental. El condicionamiento clásico representa las respuestas de temor producidas por los diversos estímulos que originalmente se asociaron con el suceso traumático. De esta forma, los estímulos neutros, como sonidos, olores e imágenes visuales, emparejados con los estímulos aversivos

como, por ejemplo, la quimioterapia o procedimientos dolorosos, con el tiempo evocan ansiedad, excitación y temor cuando se presentan solos. Una vez establecidos, los síntomas del PTSD se mantienen mediante el aprendizaje instrumental, es decir, las respuestas elusivas se refuerzan porque el evitar los estímulos previene tener sentimientos y pensamientos desagradables.

Además de los pacientes con cáncer, en familiares de los mismos (padres, cónyuge y pareja) también se han observado síntomas característicos del PTSD. Así, en algunos estudios se han podido constatar síntomas moderados de PTSD en el 25% de padres y madres de niños que sobrevivieron al cáncer, y en un 7% adicional de madres, síntomas severos; curiosamente los síntomas de los padres eran más importantes que los de los pacientes y existía cierta tendencia a que se prolongaran en el transcurso del tiempo.

De todas formas, el diagnóstico de PTSD en pacientes con cáncer y en sus familiares resulta complicado por diversas razones:

- En primer lugar, porque los síntomas del PTSD se pueden presentar en cualquier momento, entendiendo como tal el que comprende el diagnóstico, la duración del tratamiento, el final del mismo o las recurrencias. De ahí que se precise un control a largo plazo de los pacientes que sobreviven al cáncer y de sus familiares, sobre todo si tenemos en cuenta que, según se ha podido comprobar, los síntomas iniciales, aunque no reúnan los criterios totales para el diagnóstico de PTSD, predicen un cuadro total del mismo.

- En segundo lugar, porque los síntomas del PTSD se pueden superponer con los correspondientes al ajuste normal, como pueden ser los pensamientos invasivos, la despersonalización, la alteración del reposo e hiperactivación, y a otros trastornos psiquiátricos, como pueden ser el trastorno de ansiedad generalizado (que cursa también con hipervigilancia, irritabilidad, alteraciones del reposo, excesivo temor y concentración deficiente), las fobias y el trastorno de pánico (que cursan, asimismo, con síntomas elusivos y de despertar) y los trastornos depresivos (que cursan, como en el PTSD, con síntomas de pérdida de interés por las cosas y personas, alteraciones del reposo, incertidumbre en el futuro o evitamiento de personas).

- Finalmente, porque el diagnóstico de PTSD requiere elementos válidos y fiables, siendo pocas las evaluaciones desarrolladas específicamente para el cáncer (algunas son la ITSIS: *Impact of Traumatic Stressors Interview Scale*, de aplicación en niños enfermos y padres; SCID: Entrevista Clínica estructurada para DSM-RIII subescala PTSD, etc.).

Influencia de las intervenciones psicológicas en la evolución del cáncer

Así como la posible influencia del estrés y otros factores psicológicos sobre el cáncer resulta muy controvertida, parece existir mayor consenso en considerar significativamente positivas, sobre la evolución y supervivencia del cáncer, la aplicación de terapias psicológicas de reducción de estrés y diversas intervenciones psicosociales.

En un primer nivel podríamos situar la información. El conocimiento por parte del paciente y de la familia de las características de la enfermedad rompe mitos y corrige errores; los progresos en la terapéutica y el incremento de las expectativas de vida ante esta enfermedad pueden disminuir la desesperanza del enfermo y de los familiares, y facilitar la aceptación de los tratamientos y la adopción de conductas adecuadas.

En un segundo nivel situaríamos la aplicación de técnicas, como la meditación, la imaginación guiada, la autohipnosis, la relajación, el *biofeedback*, etc., destinadas a reducir la ansiedad relacionada con la enfermedad, el dolor y los efectos secundarios de la quimioterapia (especialmente los síntomas condicionados y anticipatorios). En pacientes con cáncer de pecho, la técnica de imaginación se ha mostrado efectiva para mejorar las habilidades de *coping* (búsqueda de apoyo), reducir el estrés, aumentar el vigor, reforzar el significado de la vida y mejorar la calidad de vida social; desde el punto de vista inmunológico se ha observado un incremento del interferón-gamma y una disminución de la neopterina y ausencia de influencia en la actividad de las células NK.

La relajación es otra técnica que se ha mostrado de utilidad en pacientes oncológicos bajo tratamiento con quimioterapia; así, en un estudio con pacientes de cáncer de ovario que fueron sometidas a entrenamiento de relajación por un psicólogo clínico se encontró un mayor número de linfocitos y una tendencia al incremento en el número de células blancas, en general. No se encontró, en cambio, ningún efecto significativo sobre la respuesta proliferativa a mitógenos y actividad de las células NK. Según estos datos, la relajación puede tener un efecto positivo sobre parámetros inmunes, en pacientes de cáncer, aunque se haya realizado durante la terapia mielosupresora (Lekander, M. et al., 1997). Otro estudio de Carlson, LE et al. (2003), con 49 pacientes con cáncer de mama y diez con cáncer de próstata, muestra que la aplicación de un programa de reducción de estrés con la utilización de técnicas de relajación y de meditación mejoró la calidad global de vida, disminuyó los síntomas de estrés y modificó el perfil de citocinas relacionadas con el cáncer.

Partiendo de la base de que el diagnóstico y tratamiento del cáncer suponen un factor de estrés y que esto puede asociarse con una pobre respuesta a la quimioterapia, Walker, LG (1999) ha estudiado los efectos de técnicas de relajación e imaginación guiada en la respuesta clínica y patológica a la quimioterapia, no encontrando diferencias entre las pacientes sometidas a dichas técnicas y pacientes sometidas a tratamiento estándar, si bien, como señalan otros autores, las primeras mostraron mayor estado de relajación, mejor calidad de vida y disminución de la represión emocional.

En un tercer nivel podríamos situar la aplicación de técnicas de psicoterapia, grupal o individual. Un tratamiento de psicoterapia eficaz puede influir positivamente en el curso del cáncer, en el dolor y en reducir los estados emocionales negativos, como ansiedad y depresión. Tres estudios aleatorios de aplicación de psicoterapia han mostrado un tiempo de supervivencia más largo en pacientes de cáncer de mama, linfoma y melanoma maligno. Si bien los mecanismos fisiológicos de estos efectos no han sido determinados, se barajan cuatro hipótesis por las que la psicoterapia puede influir positivamente en los aspectos considerados: propiciando conductas de mantenimiento de la salud, utilización de la asistencia sanitaria (lo que permite un mejor seguimiento y control del paciente por parte de los Servicios Especializados), adecuación endocrina y/o inmune del paciente. La práctica semanal durante largos períodos de tiempo, como un año, de terapia encaminada a que los pacientes puedan expresar y descargar sus emociones fuertes, se ha mostrado útil alargando el tiempo de supervivencia y retrasando las recaídas (Spiegel, D et al., 1997).

La psicoterapia ha permitido duplicar las expectativas de vida en mujeres con cáncer de mama con metástasis. Los estudios realizados en este sentido por Eysenck y Grossarth-Maticeck, con aplicación de tres tipos de terapia, individual, de grupo y biblioterapia, pusieron en evidencia que la incidencia y la mortalidad por cáncer se redujeron significativamente durante los años de seguimiento (trece para el grupo de terapia individual y ocho para el grupo de terapia grupal).

La aplicación conjunta de diversas técnicas (educación sanitaria, gestión de estrés, instrucción en estrategias de *coping* y psicoterapia de grupo) a un grupo de pacientes con melanoma, en un programa de seis semanas de duración, ha puesto de manifiesto, tras un seguimiento de 5-6 años, mayores intervalos libres de enfermedad, mayor supervivencia y menor tendencia a las recurrencias del cáncer. Al final de ese período los pacientes presentaban, desde el punto de vista psicológico, menor depresión, menor fatiga, menor confusión y perturbación del estado de ánimo general que los sujetos control, y desde el punto de vista inmunológico existía un incremento de los linfocitos granulares grandes, que persistía a los seis meses, junto a un incremento en el porcentaje y actividad citotóxica de las células NK.

En conclusión: a pesar de la gran cantidad de trabajos existentes, estimulados por la atractiva posibilidad de encontrar una asociación entre factores psicosociales y enfermedad tumoral maligna, siguen sin estar claros estos vínculos, aun cuando, desde el punto de vista clínico y biológico, existan diversas pruebas que la apoyan. La cancerogénesis es un proceso enormemente complejo en el que entran en juego numerosas variables internas (genéticas, hormonales, inmunes, etc.) y externas (medioambientales). El trabajo de psiquiatras y psicólogos parece haber generado nuevas expectativas, dándole un nuevo impulso, propiciando pautas que mejoran la calidad de vida de los enfermos y, por qué no, de los familiares del mismo, reduciendo el sufrimiento y en muchos casos facilitando la reintegración social y laboral de numerosas personas. De cualquier forma, a la luz de los estudios de estos últimos años, que han aportado nuevos mecanismos que sugieren que el estrés puede ser un factor de riesgo de la tumorogénesis, podemos decir que la relación estrés-cáncer resulta más convincente cuando nos circunscribimos al proceso de metástasis.

CAPÍTULO 28

OTROS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL ESTRÉS

1. Edema cíclico idiopático

Se trata de un cuadro de retención hidrosalina no relacionado con patologías que pueden cursar también con dicha alteración, como la enfermedad renal, cardíaca o hepática; afecciones periféricas de origen linfático o venoso; trastornos como la diabetes o el hipotiroidismo o cualquier otra causa identificable.

Afecta prioritariamente a mujeres aunque también se ha descrito en varones, incluso en niños, presentándose de forma cíclica, con episodios básicamente diurnos y períodos asintomáticos.

El cuadro clínico se caracteriza por edemas matutinos que afectan a cara y, de forma especial, a párpados, manos, abdomen y piernas que, a excepción del edema palpebral, no sólo no mejoran a lo largo del día, sino que incluso se hacen más marcados. El aumento de abdomen suele ser importante dificultando el uso de las prendas de vestir; en piernas también puede dificultar de forma ostensible calzar los zapatos habituales, dejando su marca o señal, en cualquier caso, en el antepié. Esto lógicamente se acompaña de aumento de peso y disminución de la diuresis. Mejora con el reposo y con la disminución de la ingesta de sal; empeora, como sucede con los edemas de otro origen, con la bipedestación prolongada o, si se trata de mujeres con trabajos de tipo administrativo, con las posturas sedentes prolongadas; también empeora si se aumenta la ingesta de sal.

Los síntomas pueden ser desencadenados o empeorados por situaciones de estrés; es constatable clínicamente que, cuando se produce un período en que la situación de estrés ha disminuido o se ha resuelto la situación conflictiva, es menor la retención hidrosalina y el edema puede llegar incluso a desaparecer.

Se puede asociar con otras alteraciones psicológicas como, por ejemplo, ansiedad, depresión, trastornos de la personalidad, procesos psicóticos, etc.

Producen gran intranquilidad en los pacientes que con frecuencia se plantean la posibilidad de padecer alguna afección cardíaca o renal o, más frecuentemente, de tipo vascular periférico, como causante de sus edemas. Por otro lado es frecuente que tomen diuréticos por indicación médica, lo que no sólo no mejora la situación sino que incluso puede empeorarla: un diurético tiacídico hace que el edema mejore o desaparezca, pero activa el sistema renina-aldosterona, que persiste cuando se deja de tomar el diurético, lo que conduce a retención de sodio por efecto rebote.

El mecanismo por el que se produce este proceso consiste en la retención de sodio secundario a una alteración de la permeabilidad vascular. Esta alteración puede ser idiopática pero se puede asociar en algunos casos a alteraciones hipotalámicas, que cursarían con trastornos endocrinos, o a antecedentes familiares de diabetes.

La alteración vascular conduciría a disminución del volumen plasmático que estimularía el sistema renina-angiotensina-aldosterona y por ello a retención de sodio (Figura 28.1).

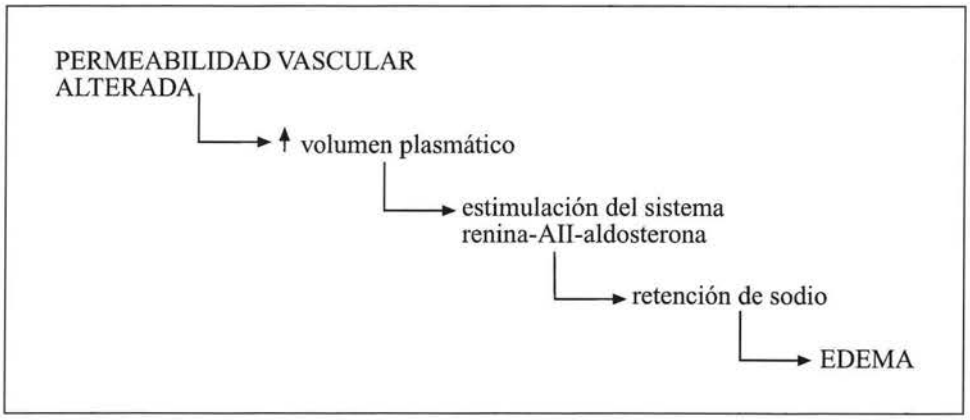


FIGURA 28.1.

En una situación de estrés, ya sea aguda o crónica, sabemos que se producen diversas alteraciones hormonales que afectan a corticoides, catecolaminas, prolactina, renina y aldosterona que influyen, directa o indirectamente, en la comeostasis de líquidos y electrólitos. Por otro lado, puede producirse retención de sodio a nivel renal, en efecto mediado por el sistema simpático.

La combinación de estas alteraciones bien podría influir desencadenando o agravando la retención de líquidos.

Teniendo en cuenta su presentación de forma preferente en mujeres, el edema cíclico idiopático hay que diferenciarlo del edema en la fase luteínica que presentan las mismas durante el ciclo menstrual y que se resuelve con diuréticos una vez concluida la misma.

2. Distrofia simpática refleja

La distrofia simpática refleja, recientemente reclasificada con la denominación de Síndrome Doloroso Regional Complejo tipo I [SDRCI. *La causalgia ha sido, asimismo, reclasificada con el nombre de Síndrome Regional Complejo Doloroso tipo II (SCDRII)]*, es un trastorno desencadenado a menudo por traumatismo sobre un nervio, un plexo nervioso o un tejido blando, que ocurre en las extremidades y que origina una invalidez severa y dolor intratable cuando cursa de forma crónica. Se relaciona con un proceso vascular de origen simpático caracterizado por vasodilatación y estasis, seguido por otro de vasoconstricción y atrofia. Clínicamente se caracteriza por dolor, presente en todos los casos y, según la localización del cuadro, parestesias, tumefacción regional e hiperhidrosis, que puede evolucionar a trastornos tróficos. En la fisiopatología de este síndrome se ha apuntado la existencia de una disfunción simpática en que existiría una proporción aumentada de impulsos eferentes simpáticos hacia la extremidad inducida por el aumento de la actividad aferente. Los resultados de varios estudios experimentales sugieren que el trastorno simpático consiste en una supersensibilidad a las catecolaminas inducida por una denervación parcial autonómica. También se ha sugerido que la excitación de fibras nerviosas sensoriales causa liberación de neuropéptidos en las terminaciones periféricas de estas fibras, los cuales pueden inducir vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y excitación de las fibras nerviosas sensoriales circundantes: en definitiva, tendría lugar una inflamación neurogénica. En este sentido, algunos estudios realizados en pacientes con SCDRI han puesto de manifiesto un aumento de bradicinina (hasta 4 veces superior respecto a controles sanos) así como del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), lo que apoyaría la teoría de que el SCDRI es un trastorno inflamatorio regional exagerado. También se ha sugerido que el aumento de estímulos aferentes periféricos dolorosos puede alterar los mecanismos de procesamiento central.

Otros estudios que han evaluado la función inmune (poblaciones de linfocitos y células T activadas) en pacientes con este síndrome no han encontrado diferencias con respecto a los sujetos control, cuestionando la teoría de la reacción inflamatoria local en la patogénesis de la SCDRI.

Factores psicológicos como depresión, ansiedad o situaciones estresantes de la vida han sido señalados como factores que podrían influir en el desarrollo de SDRCI a través de sus efectos sobre la actividad α-adrenérgica, si bien no existen estudios rigurosos en este sentido.

Un estudio reciente realizado para analizar si los pacientes con SCDRI son psiquiátricamente diferentes de otros pacientes con dolor crónico, tomando como muestra pacientes con dolor lumbar crónico por radiculopatía relacionada con patología discal, ha mostrado en ambos un aumento de comorbididad psiquiátrica en especial con trastorno depresivo así como alta incidencia de trastornos de la personalidad (Monti, DA et al., 1998). De cualquier manera, estos hallazgos parecen ser indicativos de que en estos estados de dolor crónico existe una exageración de los rasgos de personalidad como estilo de *coping* o de mala adaptación como resultado de un estado mantenido de dolor intenso.

Otro estudio con 24 pacientes de SCDRI en que se analizaron los eventos estresantes de la vida y la disfunción psicológica en comparación con un grupo control de 42 sujetos con patología de la mano y a la espera de cirugía, se constató que los sucesos estresantes de la vida experimentados por los pacientes de SCDRI fueron significativamente superiores a los experimentados por los controles (19 pacientes – 79,2% vs 9 controles – 21,4%) (Geertzen, JH et al., 1998). Así mismo se puso de manifiesto:

- mayor ansiedad de los pacientes masculinos que los sujetos de control del mismo género;

- mayor depresión, sentimientos de falta de adecuación y menor estabilidad emocional de las pacientes con respecto a los controles del mismo sexo.

Estos datos sugieren que los eventos estresantes de la vida son más comunes en el grupo SDRCI. La experiencia en sucesos estresantes, además de la cirugía y los traumatismos serían, en cualquier caso, factores de riesgo, no la causa de dicho síndrome.

3. Vértigos

El vértigo de origen otológico, la enfermedad de Ménière y la laberintitis y neuronitis vestibular constituyen las causas más frecuentes de vértigo en la práctica médica diaria (50%, 18% y 14%, respectivamente). Y dentro de los vértigos de origen otológico, el vértigo paroxístico posicional benigno supone el 50% de los mismos.

3.1. Enfermedad de Ménière

Como sabemos, la enfermedad de Ménière es un proceso caracterizado clínicamente por la existencia de tres síntomas fundamentales: vértigo, hipoacusia y acúfenos. Son de instauración súbita y presentación unilateral, asociándose habitualmente náuseas y vómitos, así como otros síntomas vegetativos. En los comienzos de la enfermedad, el intervalo asintomático cursa con normalización frecuente de la audición y desaparición de los acúfenos; posteriormente, existe una hipoacusia fluctuante para los tonos graves y en el estadio terminal se constata una hipoacusia unilateral intensa y pantonal junto a los acúfenos. Desde el punto de vista patogénico, existe una alteración cuantitativa de la relación volumétrica entre endo- y perilinfa, que conduce al denominado *hydrops* endolinfático, y cualitativa de la composición electrolítica de los líquidos laberínticos, lo que tiene como resultado un incremento de la presión en el sistema endolinfático. Cuando dicha presión sobrepasa un determinado nivel límite se rompe la membrana de Reissner y se mezclan la endolinfa (rica en potasio) y la perilinfa (pobre en potasio), apareciendo el vértigo. Por otra parte, el aumento de potasio origina despolarización de las neuronas aferentes de la vía coclear y vestibular, lo que se traduce por manifestaciones cocleovestibulares deficitarias. Este proceso es reversible al comienzo de la enfermedad. La causa de la enfermedad de Ménière no se conoce con exactitud. Entre las hipótesis barajadas figuran: a) fibrosis del saco endolinfático y epitelio vestibular; b) alteraciones en el metabolismo de glicoproteínas en el saco endolinfático (alteración de la secreción/resorción), y c) existencia de un proceso inmune. En línea con esta última hipótesis, hay estudios que sugieren la existencia de autoanticuerpos contra las bolsas endolinfáticas (Alleman, AM et al., 1997). Incluso se ha sugerido un papel para la alergia en la enfermedad de Ménière; en concreto la alergia a inhalantes y alimentos se han asociado con síntomas de la enfermedad, mostrando un porcentaje significativo de pacientes con enfermedad de Ménière una mejoría en sus síntomas de acúfenos y vértigo, cuando reciben terapia antialérgica específica. Informes recientes apuntan la posibilidad de una disfunción sacular. De Waele, C et al. (1999) encontraron una alteración sacular en un 54% de un grupo de 59 pacientes, aquejados de enfermedad de Ménière y de edades comprendidas entre 18 y 74 años.

El estrés emocional o la ansiedad severa pueden precipitar las recaídas o agravar los síntomas de esta enfermedad. El mecanismo a través del cual el estrés puede desencadenar un cuadro de Ménière no está dilucidado. Un estudio con ratas (Kitano, H et al., 1999) muestra que altos niveles de vasopresina pueden ser un factor causal de *hydrops* endolinfático. Estudios previos con pacientes (Sawada, S et al., 1997) han puesto de manifiesto niveles significativamente elevados de vasopresina plasmática en los casos de pacientes con estrés respecto de pacientes sin estrés. Así, pues, esta hormona, incrementada durante el estrés, puede facilitar

el desarrollo de *hydrops* endolinfático. Aunque se ha señalado que el día de la crisis de vértigo existe un incremento de estrés, no se ha determinado si el estrés ocurre antes o después de la crisis. Algunos autores (Andersson, G et al., 1997) han cuestionado el papel del estrés como precursor de los síntomas en la enfermedad de Ménière. Sin embargo, datos procedentes de un estudio recientemente llevado a cabo por Soderman, AC et al. (2004) con 46 pacientes diagnosticados de enfermedad de Ménière muestran que el 29% de los pacientes tuvieron una crisis después de ser expuestos a estrés emocional. Los autores concluyen que los pacientes expuestos a estrés emocional tienen mayor riesgo de presentar vértigo dentro de las tres horas siguientes; el estrés físico no implicó riesgo añadido.

Dunnebier, EA et al. (1997) han desarrollado un modelo animal para la enfermedad de Ménière. Este modelo se basa en la combinación de la disfunción crónica del saco endolinfático, inducida por destrucción de la parte distal del mismo, con la producción de endolinfa por estimulación con aldosterona de la Na^+/K^+-ATPasa en la estría terminal. Con esta combinación se observó un mayor grado de *hydrops* endolinfático en comparación con el observado con la disfunción aislada o la sola administración de corticosterona.

Datos procedentes de un estudio de Juhn, SK et al. (1999) en el que se procedió a la determinación de las concentraciones de sodio y de potasio en la perilinfa, así como de los potenciales de acción compuestos obtenidos por salvas breves de tonos, muestran que la administración de adrenalina produce:

a) un aumento significativo de las concentraciones de Na^+ y K^+ en la perilinfa, así como de la osmolaridad en el suero y la perilinfa;
b) un cambio en el umbral de los potenciales de acción compuestos a frecuencias altas. La administración crónica de adrenalina causó un pasajero cambio en el umbral de los potenciales compuestos de 20 a 45 dB que se incrementó con el tiempo y que era relativamente constante para cada frecuencia. Los autores concluyen que las hormonas relacionadas con el estrés, como la adrenalina, pueden alterar la homeostasis del fluido y la función auditiva del oído interno. Este podría constituir, pues, un mecanismo a través del cual el estrés podría mediar en el desencadenamiento de la crisis de enfermedad de Ménière.

Algunos autores (Martin, C et al., 1990) que han estudiado un grupo de pacientes de enfermedad de Ménière desde el punto de vista psicológico, han encontrado un perfil psicopatológico que difiere significativamente del encontrado en una población de referencia en especial en lo referente al nivel de ansiedad, a la tendencia depresiva y a las fobias. Los autores indican que hay una correlación entre la magnitud de la pérdida de audición, relacionada a su vez con la frecuencia de los ataques de vértigo, y la severidad de los trastornos psicopatológicos. Esta

circunstancia puede hacer más vulnerables al estrés a los pacientes con enfermedad de Ménière.

3.2. Vértigo paroxístico posicional benigno (VPPB)

El VPPB constituye la principal causa de vértigo en asistencia primaria. Los síntomas son mareos y vértigos provocados por los cambios de posición de la cabeza con respecto a la gravedad. Levantarse o girar sobre la cama son los movimientos desencadenantes más comunes. Duran menos de un minuto, generalmente segundos, durante semanas o meses para remitir espontáneamente. Las recurrencias son habituales. Pueden asociarse a náuseas y vómitos. La mitad de los casos de VPPB son idiopáticos. Parece estar causado por pequeños cristales de carbonato cálcico (otoconias) derivadas del utrículo y que flotan libremente en el interior de los canales semicirculares; su desplazamiento con los movimientos de la cabeza dan lugar a una estimulación desproporcionada en el oído afectado.

Los factores psicológicos parecen jugar un importante papel en el VPPB (Nagarkar, AN et al., 2000). Un estudio caso-control de Monzani, D et al. (2006) con cincuenta pacientes (40 mujeres y 10 hombres) muestra que los pacientes con VPPB informaron de un número significativamente mayor de eventos de la vida que los sujetos de control durante el año precedente a la crisis de vértigo. Asimismo, los eventos negativos de la vida, un impacto objetivamente más negativo y un bajo nivel de control también fueron significativamente más frecuentes en los pacientes respecto de los controles. Por el contrario no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos respecto de los eventos de vida positivos. Por otra parte, se registraron mayores niveles de ansiedad, depresión y somatización en los pacientes que los sujetos de control. Para lo autores este estudio proporciona una evidencia clínica del papel potencial del estrés emocional relacionado con los eventos de la vida como desencadenante del VPPB y que la ansiedad, la depresión y la somatización constituyen precursores psicógenos del VPPB, enfatizando el papel del distrés emocional en el origen de estos vértigos laberínticos.

4. Pérdida súbita de la audición

La sordera súbita se define como la pérdida neurosensorial de 30 decibelios o más, en tres frecuencias continuas y en menos de tres días. La mayoría de los pacientes presentan una sordera con una duración que puede oscilar entre minutos y varias horas de duración y suele tener un carácter unilateral. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto que produce la pérdida auditiva.

Algunos estudios sugieren una relación entre pérdida súbita de la audición y el estrés. Neuser, J & Knoop, T (1986) compararon un grupo de pacientes de ambos sexos con sordera súbita con sujetos sin afección del oído interno respecto a la frecuencia de eventos estresantes de la vida: los pacientes informaron de un número significativamente mayor de eventos estresantes que los controles y sus efectos penosos duraron hasta el inicio de los síntomas. Bernal Sprekelsen, M et al. (1990), en un análisis retrospectivo de 132 pacientes con sordera súbita encuentran que un 90% de los mismos manifestaron eventos de la vida inmediatamente antes o durante la pérdida súbita de la audición. El estrés de la vida ordinaria se ha mostrado, asimismo, como un factor de riesgo de sordera súbita (Schmitt, C et al., 2000).

5. Afecciones oftalmológicas

5.1. Uveítis

Recordemos que de las tres túnicas que conforman el globo ocular, la úvea es la intermedia. Está constituida por tres porciones: el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. El iris, que separa la cámara anterior de la posterior, tiene como principal función regular el paso de la luz gracias a la acción de dos músculos antagonistas: el esfínter, inervado por el parasimpático, cuya estimulación origina miosis y el dilatador, bajo el control simpático que da lugar a midriasis. El cuerpo ciliar, que se dispone circularmente desde la raíz del iris hasta la zona denominada *ora serrata* en que se continúa con la coroides, está constituido por dos estructuras: a) el músculo ciliar al que se debe la acomodación (la contracción y relajación de este músculo permite variar el enfoque del cristalino haciendo posible la visión próxima); b) la glándula ciliar, que produce constantemente el humor acuoso que permite mantener el tono del globo ocular. La coroides es la porción posterior de la úvea y tiene asignada una función nutritiva de la porción externa de la retina gracias a su rica vascularización.

La uveítis es una inflamación de la úvea, uni- o bilateralmente, producida y desencadenada por factores específicos y/o inespecíficos. La afectación del iris y el cuerpo ciliar se denomina uveítis anterior (iritis, ciclitis o iridociclitis); la afectación selectiva de la coroides se denomina uveítis posterior (coroiditis); finalmente, la afectación de una zona periférica de la coroides denominada *pars plana* recibe la denominación de uveítis intermedia. En la uveítis posterior es frecuente la participación, en mayor o menor medida, del vítreo y de la retina (retinitis) y de sus vasos (vasculitis).

Las causas de la uveítis son, fundamentalmente, las siguientes: 1) Infecciones como la toxoplasmosis, que es la principal, y el herpes simple, el herpes zoster y la

candidiasis, que son causas frecuentes. 2) Asociada a enfermedades sistémicas autoinmunes (espondilitis anquilopoyética, síndrome de Reiter, enfermedad de Behçet, psoriasis, etc.). 3) De etiología desconocida pero en que existe la implicación de un mecanismo inmunológico autoinmune: son las uveítis endógenas, que representan la mayoría de los casos de la enfermedad. 4) Por último, existen uveítis sin relación con otras enfermedades sistémicas constituyendo una patología ocular aislada y diferenciada (como la heterocromía de Fuchs, entre otras).

Algunos autores han analizado el posible papel del estrés en la recurrencia de la uveítis endógena con resultados contradictorios. Secchi, AG et al., (1987) que estudiaron 60 pacientes con uveítis anterior idiopática recurrente para analizar la posible influencia de sucesos estresantes y la tensión psicológica en las recaídas de la enfermedad, no encontraron ninguna relación estadísticamente significativa entre este grupo y el de control. Sin embargo, Yamamoto, H et al., (1997) estudiaron los efectos de un terremoto en la recurrencia de la enfermedad de 116 pacientes con uveítis que seguían controles periódicos en los dos últimos años (Este seísmo tuvo lugar en Japón en 1995 en el área de Hanshin-Awaji y originó 6.300 muertes obligando a más de 300.000 personas a buscar refugio en albergues provisionales). Los autores pusieron de manifiesto que el índice de recurrencia de la enfermedad fue significativamente mayor después del terremoto respecto del período anterior (10% vs. 3%), con mayor repercusión en mujeres que en hombres. Posiblemente la relación estrés/uveítis haya que situarla en acontecimientos importantes con alta implicación emocional. Asimismo, en el caso de las uveítis relacionadas con enfermedades autoinmunes la posible relación podría ser establecida por los cambios de la inmunidad experimentados con el estrés.

5.2. Coriorretinopatía serosa central (CSC)

La CSC es un proceso macular de etiología desconocida que afecta de manera preferente a adultos jóvenes y varones. Se caracteriza por una ruptura de la barrera hematorretiniana posterior que conduce a la extravasación de fluido a nivel macular con lo que se produce un desprendimiento de retina que se circunscribe a nivel del fondo de ojo.

Esta enfermedad ha sido relacionada de manera consistente con el estrés. Estudios experimentales con conejos han puesto de manifiesto que la inyección i.v de adrenalina puede desencadenar una coriorretinopatía serosa central que puede ser suprimida completamente administrando un α-bloqueante mientras que un bloqueante β-adrenérgico o ganglionar sólo la suprime incompletamente

(Yoshioka, H. 1991). Según estos datos, el estrés, a través del aumento de catecolaminas, puede jugar un importante papel en el desarrollo de la CSC. Yannuzzi, LA (1987) encontró en un grupo de pacientes con CSC un patrón de conducta de tipo A significativamente más frecuente que en dos grupos de control: uno de pacientes con otras enfermedades coriorretinianas y otro con afecciones oculares sin afectación coriorretiniana, sugiriendo una relación entre la hiperadrenergia propia de la conducta de tipo A y la afección ocular.

Los glucocorticoides (GC) han sido implicados también por algunos autores en el desarrollo de la CSC, habiéndose comunicado casos de CSC como complicación de tratamientos con GC. Así, Quillen, DA et al. (1996) revisaron el historial médico de mujeres que habían sido diagnosticadas de CSC y encontraron un número significativo de mujeres con CSC que habían recibido previamente GC exógenos. Otros autores (Bouzas, EA et al., 1993) describen 60 pacientes con síndrome de Cushing de los que tres mostraron uno o más episodios de CSC documentado coincidiendo con el período de hipercortisolismo. En un estudio retrospectivo con 230 pacientes con CSC y similar número de sujetos de control, Tittl, MK et al. (1999) identificaron tres factores asociados con la enfermedad: uso de psicofármacos, corticosteroides e hipertensión, reforzando la idea de que el estrés y las adaptaciones al mismo pueden jugar un papel importante en este trastorno. Gelber GS & Schatz, H (1987) informan de 33 pacientes con CSC en que la pérdida de visión fue precedida por sucesos psicológicos perturbadores en el 91% de los casos, con un promedio de siete días; incluso en aquellos que experimentaron recaídas, la alteración psicológica fue menos severa y precedió a los síntomas en minutos u horas. En algunos casos la visión mejoró al cabo de una o dos semanas de haberse aliviado la situación penosa original. Park, DW et al. (1998) informan de cinco casos de CSC que pertenecían a dos familias distintas (la CSC familiar es rara). Los autores especulan con la posibilidad de que existan en estas familias, y con carácter hereditario, similares características psicológicas, fisiológicas y formas de responder a situaciones diversas que pudieran constituirse en factores de predisposición para desarrollar CSC.

5.3. Hipertensión intraocular. Glaucoma

La presión intraocular puede verse afectada por el estado emocional del paciente, por lo que el estrés puede jugar un papel en la precipitación del glaucoma agudo de ángulo cerrado. El mecanismo a través del cual el estrés emocional puede desencadenar glaucoma de ángulo cerrado consiste en la dilatación pupilar secundaria a la activación de las fibras simpáticas que van desde la cadena simpática cervical hasta el músculo dilatador del iris. El estrés

también puede aumentar la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo *abierto [Recordemos que el glaucoma es un estado en el que el aumento de presión intraocular lesiona el nervio óptico. El humor acuoso se forma por la secreción del epitelio del cuerpo ciliar y tiene como función el mantenimiento del metabolismo del cristalino y de la córnea que son avasculares. La presión intraocular resulta del equilibrio entre la velocidad de formación del humor acuoso y la resistencia a su salida a través de la red trabecular hacia el conducto de Schlemm (conducto circular en la unión de la esclerótica con la córnea) y las venas acuosas. En la mayoría de los casos, el glaucoma se debe a la alteración del flujo de salida de la cámara anterior y no por aumento de la velocidad de producción del humor acuoso; es decir, cuando existe cualquier forma de bloqueo de la circulación del humor acuoso en cualquier punto de su recorrido, desde el cuerpo ciliar, a través de la pupila, hasta el ángulo de drenaje de la cámara anterior. Hay que distinguir, básicamente dos tipos de glaucoma: de ángulo abierto y de ángulo cerrado. El primero surge por la obstrucción crónica de la resorción del humor acuoso en la red trabecular. El segundo aparece cuando, a consecuencia de una cámara anterior estrecha, está impedida la salida del flujo acuoso; la red trabecular queda cubierta por la presencia de tejido en la periferia del iris, lo que impide la salida del humor acuoso].*

Kaluza, G et al. (1996) estudiaron a veintitrés pacientes con glaucoma de ángulo abierto que fueron asignados a dos grupos: uno, de control (en lista de espera) y otro para entrenamiento en relajación. Antes y después del entrenamiento los pacientes fueron sometidos a una prueba de estrés mental y se llevaron a cabo mediciones de la presión intraocular, de la frecuencia cardíaca y una auto-valoración de estrés psicológico en tres momentos: en condiciones basales, después de la exposición al estrés y tras diez minutos de la fase de relajación. Los resultados pusieron en evidencia que en los pacientes con glaucoma de ángulo abierto la prueba de estrés mental dio lugar a un aumento de la presión intraocular y que el entrenamiento en relajación no influyó en la reactividad de la presión intraocular al estrés. La extrapolación de estos resultados a condiciones normales nos lleva a suponer que otras situaciones de estrés pueden incidir incrementando la presión intraocular.

La presión intraocular ha sido determinada tras aplicación de estresores físicos y mentales. Ambos estresores inducen aumento de la presión arterial sistólica, pero sólo bajo el estrés mental se obtuvo un aumento, estadísticamente significativo, de la presión intraocular. Esto indica que puede existir diferente regulación por parte del sistema nervioso autónomo para las presiones intraocular y sanguínea (Erb, C et al., 1998).

5.4. Otras afecciones

A. Pestañeo excesivo intermitente

Vrabec, TR et al. (1989) estudiaron 17 niños de edades comprendidas entre dieciocho meses y diez años porque presentaban pestañeo desmedido de carácter intermitente. La salud de todos los niños era excelente, no presentando síntomas asociados o signos de enfermedad sistémica ocular. Tampoco recibían ningún tipo de medicación o tratamiento tópico ocular. Los padres de siete niños pudieron identificar un suceso estresante temporal que coincidió con el inicio del pestañeo. La resolución espontánea del trastorno ocurrió entre un día y cinco meses después de la realización del examen oftalmológico. Sólo un niño presentó recurrencia. La causa de esta alteración puede estribar en la acción del simpático sobre el músculo liso tarsal de Müller.

B. Alteraciones de la acomodación y de la función binocular

Una vez más, los desastres naturales, que conllevan una fuerte carga emocional, han sido objeto de atención para evaluar su posible repercusión en la salud de las personas. En este caso concreto, sirvió para analizar su influencia sobre determinadas alteraciones funcionales del órgano visual. Setecientos sesenta y dos habitantes de Armenia, sin alteraciones visuales previas, fueron examinados a raíz del terremoto sufrido en 1988. En el 30% de los examinados (238 casos) se detectaron pseudo-miopías, y estrabismo concomitante y heteroforia (falta de paralelismo entre los dos ejes visuales) en un 4% de los casos, respectivamente. Estos resultados sugieren un efecto directo del estrés psicológico agudo en la acomodación y la función binocular. La pseudomiopía sería consecuencia de un defecto de acomodación para la visión lejana (la acomodación para la visión lejana tiene lugar por contracción de las fibras radiales del músculo ciliar).

C. Fibrilación

Consiste en la presencia de contracciones clónicas del músculo orbicular. Suele ser muy frecuente y su existencia induce a pensar en estrés, fatiga o en una causa refleja.

D. Crisis oculógiras

Suelen ser de causa yatrogénica, por neurolépticos. Son controladas habitualmente mediante el ajuste de la dosis del fármaco, cambiando el neuroléptico o administrando

medicación antiparkinsoniana. Cuando no se logra su control hay que pensar en la posibilidad de un mecanismo de conversión o en un modelo psicofisiológico. La combinación de una droga desencadenante con un estado de excitación emocional y/o una disminución en la capacidad de compensación neuromuscular puede inducir crisis oculógiras: el estado de excitación emocional podría ser consecuencia de estrés, mientras que la fatiga es el factor que puede alterar la capacidad de compensación del sistema neuromuscular.

E. Percepción visual

La respuesta al estrés puede influir en el riesgo de lesiones a través de cambios en la percepción visual y la atención. En un estudio con 201 atletas pertenecientes a 10 deportes se determinó la visión central y periférica durante situaciones basales y tareas exigentes. La actuación bajo tareas exigentes originó un significativo deterioro en todas las variables de percepción estudiadas. Los que presentaron una puntuación alta en eventos negativos presentaron, durante el estrés, un mayor estrechamiento periférico y un tiempo de reacción central más lento que aquellos con menor puntuación en eventos de la vida. Los varones con bajo apoyo social tenían más fracasos a la hora de descubrir señales y los que puntuaban alto en sucesos de vida negativos, en escaso apoyo social y en estrategias de *coping* insuficientes tenían reducida la sensibilidad de percepción visual. Las mujeres con sucesos de vida negativa y reducidas estrategias de *coping* también presentaron fallos para detectar señales (Williams, JM et al., 1997). Otro estudio con sujetos sanos pone de manifiesto que el estrés psicológico puede alterar significativamente el proceso de atención en efecto mediado por el cortisol y la noradrenalina (Skosnik, PD et al., 2000).

6. Estrés y cicatrización de heridas

A grandes rasgos, la reparación de los tejidos lesionados por una agresión externa se lleva a cabo por dos procesos diferentes pero interrelacionados: la cicatrización propiamente dicha, proceso mediante el cual se genera un nuevo tejido sin las funciones del tejido original y la regeneración que implica la formación de un tejido de características morfológicas y funcionales idénticas al anterior.

En el proceso de curación de las heridas podemos distinguir tres fases:

1. Fase temprana de hemostasia e inflamación con una duración de hasta 36 horas.

2. Fase intermedia en que tiene lugar la proliferación mesenquimal, la migración de fibroblastos, la epitelización y la angiogénesis; su duración es de 1-4 días.
3. Fase tardía de síntesis de colágeno y contracción y remodelación de la herida con una duración de hasta 12 meses.

Analicemos algunos puntos concretos que son importantes para comprender los efectos del estrés en la curación de las heridas.

La inflamación es una reacción vascular y celular inespecífica que se produce como respuesta a traumatismos y que tiene como finalidad la destrucción de microorganismos, de material extraño y del tejido necrosado. Tras la primera reacción vascular inducida por la lesión y que consiste en vasoconstricción, propiciada por catecolaminas, SNS y prostaglandinas, que facilitan la hemostasia, tiene lugar una vasodilatación, propiciada por histamina, cininas, prostaglandinas y leucotrienos, que inducen un incremento de permeabilidad con salida desde el torrente circulatorio de plasma y células inflamatorias. Algunos productos liberados durante esta fase son quimioatrayentes para los leucocitos, fundamentalmente neutrófilos que son los primeros leucocitos que se pueden encontrar en los tejidos lesionados y que son esenciales como elementos defensivos. Estas células producen citocinas proinflamatorias (IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF) que activan fibroblastos y queratinocitos locales. Los neutrófilos fagocitan bacterias y liberan enzimas disgregadoras de proteínas que eliminan las partes dañadas y sin vitalidad de la matriz extracelular. Transcurridas 24 horas y a continuación de los granulocitos, se produce la migración de los monocitos hacia el sector de la herida, por la acción de diversos factores como la fibronectina y el TGF-β, entre otros. Los monocitos, a su vez, se transforman en macrófagos en la zona de lesión continuando la fagocitosis, e interviniendo de manera decisiva en los sucesos a través de la liberación de citocinas y de factores de crecimiento (TNF-α, PDGF, IL-1, TGF-α y β y FGF). Los macrófagos constituyen una de las principales fuentes de citocinas que están implicadas en la cicatrización, favoreciendo la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno. Otras células como los linfocitos producen factores esenciales para la cicatrización como son el HBEGF (*Heparin-binding epidermal growth factor*), el FGF y la IL-2, al tiempo que realizan su función como responsables de la inmunidad celular y humoral.

En líneas generales, pues, podemos concluir que diversas células desencadenan la respuesta inflamatoria de la cicatrización normal, siendo en primer lugar los neutrófilos, en las primeras 48 h., para posteriormente ser sustituidos por los macrófagos hasta el quinto o séptimo día, momento en el que los fibroblastos cogen el relevo.

TABLA 28.I
CITOCINAS INVOLUCRADAS EN LA CURACIÓN DE LAS HERIDAS

Citocinas	**Origen**	**Función**
PDGF	plaquetas, macrófagos, células endoteliales	quimiotaxis celular, mitogénico para fibroblastos, estimula la angiogénesis, estimula la contracción de la herida
TGF-α	macrófagos, linfocitos T queratinocitos	mitogénico para queratinocitos y fibroblastos, estimula la migración de queratinocitos
TGF-β	plaquetas linfocitos T macrófagos células endoteliales queratinocitos	estimula la quimiotaxis celular, la angiogénesis y la fibroplastia
EGF	plaquetas, macrófagos	mitogénico para queratinocitos y fibroblastos, estimula la migración de queratinocitos
FGF	macrófagos, mastocitos linfocitos T, células endoteliales	quimiotáctico y mitogénico para fibroblastos y queratinocitos, estimula la angiogénesis
KGF	fibroblastos	estimula la migración, la diferenciación y la proliferación de los queratinocitos
TNF	macrófagos, mastocitos linfocitos T	activa macrófagos mitogénico para fibroblastos, estimula la angiogénesis
IL–1, IL-2,	macrófagos, mastocitos	IL-1: induce fiebre y libera ACTH,
IL-6, IL-8	queratinocitos, linfocitos	aumenta IFN-γ y TNF-α, activa células endoteliales y granulocitos, estimula la hematopoyesis
		IL-2: activa macrófagos, células T, NK y LAK, estimula la diferenciación de células B activadas, estimula la proliferación de células T y B activadas e induce fiebre
		IL-6: aumenta la liberación de reactantes de fase aguda por el hígado, induce fiebre
		IL-8: aumenta la adhesión, quimiotaxis y la liberación de gránulos de neutrófilos
IFNs (α, β y δ)	linfocitos fibroblastos	activa macrófagos, inhibe la proliferación de fibroblastos

Un estudio de Theilhgaard-Monch, et al. (2004) ha analizado la función de los neutrófilos en las lesiones cutáneas. Tras su migración a la zona lesionada, los neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) muestran una significativa respuesta transcripcional de genes pertenecientes a distintas categorías. La regulación al alza de genes antiapoptóticos concomitantemente con la regulación a la baja de genes proapoptóticos sugiere una transitoria preparación antiapoptótica de los PMNs. Entre los genes regulados al alza figuran los de citocinas y quimiocinas importantes para la quimiotaxis de macrófagos, de células T y de PMNs y para la modulación de la respuesta inflamatoria. En las zonas de piel lesionadas los PMNs regulan a la baja los receptores que median la quimiotaxis y la actividad antimicrobiana, pero regulan al alza otros receptores involucrados en respuestas inflamatorias. Estos hallazgos indican un cambio de sensibilidad de los mediadores de la quimiotaxis e inmunorreguladores una vez que los PMNs han emigrado a las lesiones cutáneas y se han activado. Los efectos de la regulación al alza de citocinas/quimiocinas/enzimas resultan fundamentales para la curación de la herida. Éstos incluyen la descomposición de grumos de fibrina y la degradación de la matriz extracelular, la promoción de la angiogénesis, la migración y proliferación de queratinocitos y fibroblastos, la adherencia de queratinocitos y, finalmente, la inducción de la expresión del gen antimicrobiano en los queratinocitos. Hay que destacar que la regulación al alza de genes que activan proteasas del lisosoma indica una preparación de la lesión cutánea-PMNs para la degradación del material fagocitado. Estos datos demuestran que la migración de PMNs a las lesiones cutáneas induce un programa de activación transcripcional que regula el destino y la función de las células y promueve curación de la herida.

La fase intermedia está caracterizada por la proliferación mesenquimal, la migración de fibroblastos, la epitelización y la angiogénesis. Este proceso viene determinado por la migración de los fibroblastos desde el tejido sano perilesional a la zona lesionada en efecto inducido por citocinas. Estas células son fuente, a su vez, de reactantes que reclutan, entre otros elementos celulares, más fibroblastos y células musculares lisas. La angiogénesis consiste en la formación de nuevos vasos que se inicia con el crecimiento de pequeñas yemas procedentes de las vénulas perilesionales; es un proceso favorecido la liberación del factor angiogénico por parte de los macrófagos y de otros factores. La epitelización consiste en la regeneración de la barrera de protección en una secuencia de eventos que van desde el engrosamiento de la membrana basal, la elongación de las células, la liberación de la membrana basal, la migración en monocapa, la proliferación y la diferenciación. Estos procesos están controlados por diversas citocinas como: EGF, TGF-α, HBEGF, IGF, FGF, KGF, TGF-β (que sólo actúa sobre la migración).

La fase tardía viene caracterizada por la síntesis de colágeno o fibroplasia que es el proceso de síntesis de fibras que componen la matriz y que sustituirán a la red inicial de fibrina. Diversas citocinas como el TGF-β, el FGF y el EGF influyen en este proceso que, por otra parte, resulta inhibido por los GC. La contracción de la herida depende de los miofibroblastos, que son fibroblastos que expresan microfilamentos de actina, que aparecen hacia el tercer día de producirse la herida y persisten hasta la tercera semana. También intervienen diversas citocinas en este proceso como el TGF-β, que facilita la contracción y la diferenciación a miofibroblasto; el PDGF, que estimula la contracción por un mecanismo TGF-β dependiente, y el FGF, que estimula la contracción. El IFN-γ inhibe el proceso. Finalmente, tiene lugar el proceso de remodelación que se inicia a partir de la tercera semana y en él participan diversas citocinas (TGF-β, PDGF, IL1 y EGF) y enzimas del tipo de las metaloproteasas.

Efectos del estrés en la curación de las heridas

Diversos estudios experimentales y en humanos han mostrado que el estrés retrasa notablemente la cicatrización de las heridas. El desarrollo de la respuesta inmune local constituye un hecho capital en la fase temprana de la reparación de las heridas. El deterioro de la curación de las heridas es una secuela bien conocida de situaciones que alteran la función inmune.

Las citocinas proinflamatorias IL-1α e IL-1β modulan la expresión de quimiocinas y de moléculas de adhesión necesarias para un reclutamiento continuado de células inflamatorias. También pueden contribuir a la reparación de la herida induciendo la expresión del factor KGF-1 (o FGF-7), mitógeno para los queratinocitos, que resulta decisivo durante el proceso de reepitelización. Por lo tanto, la desregulación de la IL-1 y de la expresión de KGF puede constituir un importante mecanismo por el que el estrés actúa retrasando la curación de las heridas.

Estudios experimentales

El impacto del estrés en la curación de las heridas cutáneas ha sido evaluado en múridos. Estudios con un modelo múrido de cicatrización de heridas han sugerido que la ruptura de la homeostasis endocrina inducida por estrés puede tener un efecto modulador en el proceso de inflamación de las heridas y de la reepitelización.

Ratones de 6-8 semanas de edad fueron sometidos a un estrés de refrenamiento tres días antes y durante los cinco días posteriores a la provocación de heridas de 3-5 mm. Las heridas de los ratones de control tardaron en sanar un promedio de

3-10 días menos que las de los ratones estresados. Además, en los ratones estresados, los bordes circundantes de la herida mostraban una clara reducción de la inflamación en los días 1°, 3° y 5° posteriores a la provocación de la herida. En el grupo de ratones estresados los niveles de corticosterona en suero fueron superiores a los de los ratones de control. El tratamiento de los ratones estresados con un antagonista de los glucocorticoides se tradujo por una curación comparable a los animales de control (Padgett, DA et al., 1998).

Otra línea de investigación experimental ha sido la desarrollada por autores como Mercado, AM et al. (2002) que evaluaron la expresión de genes de IL-1 α, IL-β y KGF-1 (factor de crecimiento de queratinocitos) en las heridas de ratones sometidos al estrés de refrenamiento.*[El KGF-1, también conocido como FGF-7, constituye un miembro de la familia de los FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) que se une a un receptor específico que solo se encuentra en las células epiteliales. Es sintetizado por los fibroblastos y actúa de forma paracrina estimulando específicamente las células epiteliales a través de un receptor específico. Estimula todos los elementos epiteliales de la piel (folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas), donde induce la proliferación, migración y secreción de metaloproteinasa. El KGF aumenta durante la cicatrización de las heridas en efecto mediado por citocinas proinflamatorias].*

Partiendo del hecho de que la inflamación es una fase del proceso de cicatrización de las heridas y de estudios previos que ponen de manifiesto que en ratones sometidos a refrenamiento las heridas muestran menor número de células inflamatorias y un retraso de la cicatrización, los autores analizaron la expresión de IL-1 mARN, IL-2 mARN y de KGF-1 mARN en hembras de ratas SKH-1 sometidas a refrenamiento antes y después de practicarles una herida cutánea. El primer día del estrés se constató una significativa disminución de IL-1mRNA y de KGF mRNA respecto a los controles, mientras que en el quinto día se encontraron incrementadas la IL-1α mRNA y la IL-1β mRNA. El tratamiento durante el primer día con un antagonista del receptor de GC restauró la expresión de IL-1β mRNA. Estos resultados sugieren que el estrés induce una alteración de la cinética de las citocinas proinflamatorias cutáneas y de la expresión de genes del factor de crecimiento que no solo origina un retraso global de la cicatrización sino que además puede dañar la calidad del tejido de cicatrización al alterar las señales de inflamación y proliferación.

Sheridan, JF et al. (2004), en otro estudio con ratones macho, evaluaron los efectos de dos estresores distintos, el refrenamiento y la separación social, sobre la cicatrización de lesiones cutáneas provocadas por punción biopsia de 3-5 mm. Aunque ambos estresores tuvieron un efecto biológico similar (activación del eje HPA y modulación de la respuesta de citocinas proinflamatorias), únicamente el

estrés de refrenamiento afectó a la evolución de la lesión, retrasando su crecimiento.

Otro de los factores que puede alterar la cicatrización de las heridas es la infección. (La presencia de bacterias en número reducido acelera la cicatrización y, por el contrario, las infecciones clínicas la retrasan por la disminución de oxígeno por consumo, y por el aumento de colagenasas. Gérmenes como el estreptococo hemolítico y la pseudomona destruyen el tejido neoformado y retrasan la cicatrización). El estrés no sólo retrasa la cicatrización de las heridas sino que disminuye la respuesta inmune/inflamatoria requerida para el aclaramiento bacteriano. En este sentido, un estudio de Rojas, IG et al. (2002) con hembras de ratones SKH-1 pone de manifiesto que cuando son sometidos a estrés de refrenamiento, en las heridas provocadas experimentalmente aumentan las infecciones bacterianas oportunistas (por ejemplo, el *E. aureus*) en comparación con los animales de control, efecto que se reduce con el tratamiento con un antagonista del receptor de GC. Estos datos sugieren que el estrés altera el aclaramiento bacteriano durante el proceso de cicatrización de las heridas lo que puede resultar en un significativo aumento de la incidencia de infecciones oportunistas.

Estudios en humanos

Algunos estudios llevados a cabo con personas bajo situaciones de estrés de la vida real han servido para evaluar los efectos del estrés en el proceso de cicatrización de las heridas.

Un estudio de Kiecolt-Glaser, JK et al. (1995) con 13 cuidadoras de enfermos de Alzheimer, que representa una situación de estrés crónico, pone de manifiesto que al ser sometidas a una pequeña herida de 3,5 mm, la cicatrización de la misma fue significativamente menor respecto de los controles normales. Los leucocitos de sangre periférica de las cuidadoras produjeron significativamente menores niveles de IL-1β mRNA en respuesta a la estimulación con LPS que los controles.

En otro estudio llevado a cabo con mujeres a las que se les indujeron lesiones en los antebrazos se puso de manifiesto que las que tenían mayores puntuaciones de estrés percibido presentaban niveles significativamente más bajos de IL-1α y de IL-8 en la zona de las heridas. Por otro lado, e inversamente, las que presentaban bajos niveles de ambas citocinas informaron de mayor estrés, de afecto negativo y mayores niveles de cortisol en saliva que las que tenían mayores cantidades de citocinas. Estos datos sugieren que el estrés psicológico tiene efectos mensurables en la producción de citocinas proinflamatorias en el entorno local de la herida (Glaser, R et al., 1999).

Marucha, PT et al. (1998) evaluaron los efectos del estrés académico sobre la cicatrización. A 11 estudiantes de odontología se les provocaron heridas en el paladar duro en dos ocasiones diferentes: una, coincidiendo con las vacaciones de verano y, otra, tres días antes del primer examen importante, pero en el lado contralateral. De esta forma cada estudiante fue sujeto de estudio y de control, simultáneamente. Durante los exámenes, las heridas de 3-5 mm tardaron en sanar un promedio de 3 días más, un 40% más, aproximadamente, del tiempo necesario para la cicatrización de una pequeña herida estándar. La producción de IL-1β mRNA disminuyó un 68% durante los exámenes, proporcionando evidencias de la implicación de un posible mecanismo inmunológico. Ningún estudiante mostró una cicatrización tan rápida o produjo tanta IL-1β mRNA durante los exámenes como durante las vacaciones. Estos datos muestran que incluso un estrés de carácter transitorio, predecible y relativamente benigno, como es el estrés de los exámenes, puede tener consecuencias significativas en la cicatrización de las heridas.

Ebrecht, M et al. (2004) investigaron la asociación estrés percibido y niveles de cortisol en la velocidad de curación de pequeñas heridas provocadas en 24 varones adultos sanos no fumadores. Los participantes completaron encuestas de estrés percibido, de conductas de salud y factores de personalidad y se practicaron determinaciones de cortisol en saliva dos semanas antes, inmediatamente después de efectuar la punción cutánea y dos semanas después de la misma. Los resultados mostraron una significativa correlación negativa entre la velocidad de la curación de la herida y niveles mayores de estrés percibido; es decir, a mayor estrés, cicatrización más lenta; asimismo, estos hallazgos correlacionaron con niveles más altos de cortisol al despertar y con el rasgo de personalidad de menor grado de optimismo. Por el contrario, ningún factor conductual (por ejemplo: consumo de alcohol, ejercicio, dormir y comida saludable) correlacionaron con la velocidad de la cicatrización. Estos datos sugieren que el estrés tiene una influencia considerable en la curación de las heridas y que los niveles elevados de cortisol juegan un papel en este efecto, de acuerdo con los resultados de algunos de los estudios con animales descritos anteriormente.

Como señalábamos anteriormente al comentar la función de los neutrófilos polimorfonucleares en la piel lesionada, la migración de los neutrófilos a la zona de la herida es un acontecimiento temprano que induce un programa de activación transcripcional que regula la función y el destino celular y promueve la curación de las heridas. Un estudio de Roy, S et al. (2006) demuestra en seres humanos que el estrés psicológico afecta claramente el transcriptoma de los neutrófilos en la zona de la lesión cutánea (*El proceso por el que el ADN produce el ARNm se llama transcripción; el RNAm concreto derivado de un ADN se llama tránscrito y al conjunto de ARN mensajeros presentes en una célula, como resultado final de los*

procesos de transcripción, procesamiento y recambio del RNAm, se llama transcriptoma; es decir, el transcriptoma es el conjunto de ARN mensajeros de una célula). Según los datos de este estudio, el estrés psicológico tiene un efecto supresor de la expresión de genes inducibles en los neutrófilos localizados en los márgenes de la lesión cutánea, así como un impacto negativo global en el ciclo celular y en la supervivencia de los genes. Así, los genes que codifican proteínas en la mitocondria y que participan en el metabolismo energético, así como los que codifican proteínas involucradas en el proceso post-traslacional proteosómico de proteínas muestran una regulación a la baja en los neutrófilos de el zona de lesión cutánea en respuesta al estrés psicológico. En resumen, este estudio supone la primera evidencia que demuestra que el estrés psicológico puede afectar claramente al transcriptoma de los neutrófilos en las heridas, regulando a la baja la expresión de genes inducibles. Desde el punto de vista funcional, el estrés altera el equilibrio hacia los genes que codifican proteínas responsables de la detención del ciclo celular, de la muerte y de la inflamación.

Todos estos hallazgos adquieren especial importancia en la recuperación post-quirúrgica al menos en lo que se refiere a la buena evolución de la herida quirúrgica: se sabe que la angustia y el miedo intenso previos a la cirugía se asocian con una evolución postoperatoria más lenta y complicada. En este sentido, es representativo un estudio de Broadbent, E et al. (2003) con operados de hernia inguinal que previamente habían cumplimentado una encuesta para evaluar el estrés psicológico. Los pacientes que mostraron mayores niveles de estrés antes de la operación presentaron menores niveles de IL-1 en el fluido de la herida. Mayores niveles de angustia previa a la intervención predijeron menores niveles de metaloproteinasa 9 (familia de enzimas que degradan la matriz extracelular y sus componentes) así como mayores molestias dolorosas y una peor y más retrasada recuperación. Los autores concluyen que el estrés psicológico daña la respuesta inflamatoria y el proceso de degradación de la matriz proteica sugiriendo que intervenciones para reducir el estrés del paciente pueden mejorar la cicatrización de las heridas y la recuperación de la cirugía.

CAPÍTULO 29

ESTRÉS Y ALTERACIONES DEL SUEÑO

Preliminares fisiológicos

El sueño es un fenómeno periódico indispensable para el ser humano, que contribuye no sólo al bienestar sino a la eficacia humana siendo tan importante el número de horas de sueño como la profundidad del mismo. El hecho de que el sueño represente la tercera parte de la vida de las personas da testimonio de la importancia que tiene el mismo; esto quiere decir que cuando el organismo tiene estas características innatas es porque resulta fundamental para el equilibrio de los sistemas orgánicos y psíquicos del individuo.

Fases del sueño

La aplicación de las técnicas polisomnográficas: EEG, EMG y EOG, fundamentalmente, han permitido distinguir varias fases en el ciclo del sueño:

1. En primer lugar existe una fase de transición entre la vigilia y el sueño (estadio 1), que se caracteriza por:

a) adormecimiento
b) movimiento lento de los párpados (apertura y cierre)
c) giro de los ojos hacia arriba y hacia abajo
d) ondas theta en el EEG (3,5-7,5 Hz)
e) EMG de menor voltaje que la vigilia relajada

Esta fase también aparece durante los despertares nocturnos.

2. Transcurridos unos 10 minutos se entra en el estadio 2, de sueño ligero, que se caracteriza por la presentación en el EEG de tres tipos de ondas:

a) período de actividad *theta*
b) husos de sueño, que aparecen también en los estadios siguientes y que se caracterizan por pequeñas ráfagas de ondas de 12-14 Hz, con una frecuencia de 2-5 veces por minuto. Han sido interpretados como manifestaciones eléctricas de la disminución de la sensibilidad del cerebro a las informaciones sensoriales
c) complejo K, específicos de esta fase, de aparición repentina y consistente en ondas puntiagudas negativas de gran amplitud seguidas de una onda positiva.

3. Pasados unos quince minutos, entramos en el estadio 3, caracterizado por un sueño profundo y la aparición de ondas *delta* (< de 3,5 Hz) que son de gran amplitud y constituyen entre el 20% y el 50% del registro EEG.

4. A continuación, tiene lugar el estadio 4 caracterizado por la presencia, en más del 50% del registro EEG, de ondas *delta*. En esta fase el sueño es, asimismo, muy profundo.

En definitiva, en los estadios 1 al 4 se produce un progresivo retraso de las ondas cerebrales, desde un ritmo alfa a un ritmo *delta*.

5. Finalmente, al cabo de unos 90 minutos tiene lugar la denominada fase REM o MOR, también denominada sueño paradójico, caracterizada por:

- desincronización del EEG con aparición de ondas *theta* muy similares a las registradas en el estadio 1
- movimientos rápidos de los ojos (hacia atrás y hacia adelante). Estos movimientos oculares parecen corresponder al seguimiento ocular de imágenes visuales en sueños. Se ha podido constatar, a estos efectos, un incremento de la tasa de flujo sanguíneo cerebral en la corteza de asociación visual, con disminución en la corteza frontal inferior
- pérdida de tono muscular
- aparición de sueños con tendencia a temática narrativa.

Las fases 2, 3 y 4 no presentan movimientos oculares.

Las fases 3 y 4 constituyen lo que se denomina sueño con ondas lentas o sueño NREM.

El sueño nocturno de una persona esta constituido por 4-6 ciclos de sueño con una duración de unos 90 minutos para cada uno. Cada ciclo, a su vez, esta constituido por:

- breve período de fase 1 (que representa del 5-10% del tiempo total del sueño)
- fase 2: que representa un 50%-60%

- fases 3 y 4 (sueño de ondas lentas): 10%-20% del total
- período de sueño REM (que tiene una duración de 20-30 minutos) y que representa entre el 20% y el25% del total.

En la primera parte de la noche predomina el sueño de ondas lentas; en la segunda, el sueño REM.

Al parecer, la duración de los períodos de sueño REM puede variar de acuerdo con el tipo de actividad del día. Así, en cinco estudiantes universitarios se estudiaron los efectos de actividades físicas y mentales en los ciclos de sueño REM. La actividad mental con tensión alta afectó a la duración de los períodos de sueño REM en la última parte de la noche. La actividad física, por el contrario, tuvo una influencia en la primera parte de la noche (Kabayashi, T et al., 1998).

Durante el sueño tienen lugar una serie de modificaciones fisiológicas que se resumen en el Cuadro I.

Funciones del sueño

El sueño es un elemento fundamental, como ya se ha comentado anteriormente, para el funcionamiento integral de la persona, apoyado por estudios de privación del sueño que comentaremos más adelante. Entre las funciones descritas del sueño hay que consignar:

a) Acción restauradora de la función cerebral (sería función de los tres primeros ciclos del sueño): el sueño es necesario para mantener un funcionamiento cerebral normal. En las primeras horas de la mañana, tras el sueño nocturno, nos encontramos, normalmente, con mayor capacidad de concentración, comprensión y memoria que el resto de las horas del día. Durante el sueño lento se ha comprobado una disminución de la tasa metabólica y del flujo cerebral. Experimentalmente también se ha podido constatar, en ratas, que durante el sueño de ondas lentas aumenta la tasa de síntesis de proteínas.

b) Función protectora (independientemente de la función protectora cerebral), como es la potenciación del sistema inmune durante el sueño de ondas lentas, lo que le conferiría un efecto protector general del organismo.

c) Conservación de energía.

d) Consolidación de la memoria.

e) Garantizar la adaptación y la supervivencia: sería consecuencia de la activación del organismo durante el sueño REM.

CUADRO I
ALGUNAS MODIFICACIONES DURANTE EL SUEÑO

	SUEÑO LENTO	SUEÑO REM
S. Endocrino	↑ secreción GH ↑ prolactina ↓ TSH ↓ cortisol	↑ Ligero de hormona luteinizante y de latestosterona
Termorregulación	↓ temperatura del cuerpo ↓ temperatura del cerebro	pérdida de capacidad de termorregulación ↑ temperatura del cerebro
Respiración	↓ frecuencia respiratoria respiración regular ↑ ligero de pCO_2 ↓ de la respuesta ventilatoria al CO_2 ↓ pequeña de la sensibilidad a O_2 y CO_2	respiración irregular pérdida de sensibilidad ante cambios en el nivel de O_2 o de CO_2
Sistema CV	↓ frecuencia cardíaca ↓ TA (función regular)	frecuencia cardíaca irregular oscilación de la TA ↑ durante movimientos oculares
Otros cambios	↓ tasa metabólica ↓ flujo cerebral	
Se ha comprobado experimentalmente en ratas que durante el sueño de ondas lentas aumenta la tasa de síntesis de proteínas		

Efectos de la privación del sueño

En una persona sana, la privación del sueño durante 24 horas produce importantes cambios tanto en la vigilia siguiente como en el ciclo de sueño circadiano de los dos días siguientes:

a) Vigilia siguiente: somnolencia durante el día; sensación horaria de frío corporal que resulta más intensa en unas horas determinadas del día: entre las 8-9 horas de la mañana, entre las 15-16 horas del mediodía y entre las 19-20 horas de la tarde; alteración de la memoria: de evocación y para fijar aprendizajes en la memoria de largo plazo; irritabilidad y labilidad emocional; desde el punto de vista biológico se ha constatado un aumento de la excreción de nitrógeno.
b) Noche siguiente: aumento de las etapas profundas del sueño lento (3 y 4).
c) Segunda noche: rebrote de sueño REM: aumentan la frecuencia y la duración de los episodios de sueño REM.

La ausencia crónica de sueño incide en la presentación de diversos efectos adversos:

1. Como factor de riesgo de:

   - accidentes de tráfico
   - trastornos psiquiátricos

2. Repercusión negativa en la actividad familiar y social del individuo.

3. Repercusiones laborales:

   - aumenta el riesgo de accidentabilidad laboral
   - disminuye la productividad
   - dificulta o entorpece las relaciones sociales con compañeros o jefes
   - aumenta el absentismo laboral.

4. Inducción de patología como hipersomnolencia diurna o hipertensión arterial (típico, por ejemplo, de la apnea obstructiva del sueño).

5. Como factor de riesgo de afecciones cardiovasculares por incremento: a) de las catecolaminas circulantes y b) de citocinas proinflamatorias (IL-6) y del D-dímero (producto de degradación de la fibrina, cuyos niveles en sangre se encuentran elevados en situaciones protrombóticas). A) Un estudio llevado a cabo con sujetos normales con objeto de estudiar los efectos de las fases del sueño y la supresión parcial del mismo sobre las catecolaminas y la IL-2, pone de manifiesto que el inicio del sueño se asocia con una disminución significativa de catecolaminas circulantes (noradrenalina – NA y adrenalina – ADR); que en las fases 3 y 4 del sueño únicamente los niveles de NA, pero no de ADR, fueron significativamente más bajos que en las fases 1 y 2, que en la fase de despertar y que en la fase REM. La IL-2 no se modificó en ninguna de estas circunstancias.

En definitiva, según los datos de esta investigación, la pérdida de sueño y los trastornos del mismo con disminución del sueño de ondas lentas puede aumentar los niveles de catecolaminas y contribuir de esta forma a las enfermedades cardiovasculares (Irwin, M et al., 1999). B) Un estudio transversal reciente de von Kanel, R et al. (2006) con sesenta y cuatro cuidadores de pacientes demenciados y 36 sujetos no cuidadores pone de manifiesto que los cuidadores tenían, respecto de los controles, niveles más elevados de D-dímero y de IL-6 así como niveles inferiores de tiempo de sueño total y de la eficacia del sueño. Es decir, una pobre calidad del sueño estaba asociada con niveles más elevados de IL-6 y de D-dímero en los cuidadores, especialmente en los de enfermos de Alzheimer. Estos hallazgos sugieren un mecanismo a través del cual las alteraciones del sueño estarían relacionadas con un incremento del riesgo cardiovascular, en particular en personas sometidas a situaciones de estrés crónico.

6. Posible afectación de determinadas áreas cerebrales por estrés oxidativo. Un estudio de privación de sueño en ratas (Dalmeida, V et al. 1998) ha mostrado una disminución de glutatión en el hipotálamo, lo que sugiere que, tras la supresión del sueño, determinadas áreas del cerebro pueden ser más susceptibles al estrés oxidativo.

7. Déficit inmunológicos. Ya dijimos anteriormente que el sistema inmune se potencia durante el sueño de ondas lentas. En un estudio con 31 voluntarios sanos en que se estudió la inmunocompetencia se encontró que, tras la privación del sueño de 48 horas, existía disminución de la adhesión y función de los granulocitos así como una respuesta disminuida a la PHA, que se recuperaba cinco días después; en el mismo estudio, la privación de 77 horas originaba disminución de la fagocitosis de los neutrófilos a *Staphilococcus aureus*, que se recuperaba tres días después. Otros hallazgos encontrados fueron: aumento de la producción de interferón y de cortisol (que disminuía a los cinco días).

También se ha informado de una reducción en el número y actividad de las células NK en sangre periférica. En un estudio con 23 voluntarios varones sanos la privación parcial de sueño entre las 3 y 7 horas A.M. puso de manifiesto una reducción media del 72% en la actividad lítica de las células NK, que se recuperó tras una noche de sueño nocturno continuado. Es decir, moderadas perturbaciones del sueño repercuten negativamente en la actividad de las células NK (Irwin, M et al., 1994).

El sueño normal se asocia a secreciones fisiológicas nocturnas elevadas de IL-1β. En un estudio con sujetos sanos que eran incapaces de dormir tras ser

sometidos a estrés experimental (Covelli, V et al., 1992) se constató ausencia de IL-1β, tanto de día como de noche, y aumentos significativos de β-endorfina, encontrándose una correlación negativa entre IL-1β y β-endorfina. Según estos datos, las alteraciones del sueño por estrés podrían afectar profundamente la secreción diurna y nocturna de IL-1β, probablemente por activación del eje HPA.

8. Repercusión en la capacidad de adaptación a la respuesta de estrés. Así, en un estudio con hombres jóvenes normales (Leproult, R et al., 1997), tanto la supresión parcial de sueño (entre las 4 y 8 horas A.M), como la supresión total, mostró un aumento de los niveles de cortisol sobre todo al día siguiente, retrasándose, por lo menos una hora, el período inactivo de secreción de cortisol; todo lo cual es indicativo de que la pérdida de sueño puede retrasar la recuperación del eje HPA al estímulo circadiano de las primeras horas de la mañana. De esta forma la pérdida de sueño, al afectar a la capacidad de adaptación de la respuesta de estrés, podría acelerar el desarrollo de las consecuencias metabólicas y cognitivas del exceso de glucocorticoides.

9. Una disminución de las horas de sueño también puede tener consecuencias sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y el sistema endocrino, como ha puesto de manifiesto un estudio llevado a cabo por Spiegel, K et al. (1999). La tolerancia a la glucosa, la actividad del sistema nervioso simpático y las concentraciones de tirotropina y cortisol fueron objeto de análisis tras dos períodos de 6 días: uno, con restricción del sueño (4 horas diarios), y otro de recuperación, de similar duración, sin restricción de sueño (12 horas diarios). En el primer grupo, la concentración de tirotropina y la tolerancia a la glucosa fueron menores, mientras que los niveles de cortisol y la actividad del sistema nervioso simpático fueron superiores respecto al segundo período. Es decir, lo que podríamos denominar "deuda de sueño" tiene un impacto negativo sobre el metabolismo hidrocarbonato [con una predisposición a la aparición de diabetes cuando se produce una disminución a lo largo de al menos 6 días en la duración del sueño (4 horas de sueño a lo sumo por noche] y la función endocrina. Asimismo, la disminución del sueño puede favorecer el incremento de peso, ya que influye en los niveles de leptina y grelina, dos hormonas asociadas con la sensación de saciedad. En personas que duermen menos de 5 horas y respecto de aquellas que duermen 8 horas, habría un aumento de los niveles de grelina y un descenso de los de leptina (*La grelina, conocida como la "hormona del apetito", es producida principalmente en el estómago y estimula la sensación de hambre; por ello, sus niveles aumentan con el apetito y disminuyen con la saciedad. La leptina es generada por las células grasas e inhibe la vía orexígena y estimula la anorexígena. Las concentraciones elevadas de leptina pueden indicar que las reservas de energía son suficientes,*

mientras que las concentraciones bajas informan al cerebro acerca de un suministro de energía limitado. De esta manera, la disminución de los niveles de leptina causa un aumento del apetito y una disminución del gasto energético).

Sistemas neuronales implicados en el sueño

A. Consideremos previamente la vigilia, que es el resultado de la activación de la formación reticular pontina y mesencefálica. Esta conecta con estructuras subcorticales y corticales mediante dos proyecciones:

• Fibras ventrales procedentes de los núcleos serotoninérgicos y noradrenérgicos que conectan con hipotálamo, ganglios basales y cerebro basal, una parte de las cuales proyecta a corteza cerebral y otra a hipocampo. Estas fibras aminérgicas aumentan el estado de alerta.

• Fibras dorsales originadas en los núcleos colinérgicos pontinos y mesencefálicos que proyectan a corteza a través del tálamo; la activación colinérgica produce despolarización de los núcleos del tálamo e inhibe las neuronas reticulares talámicas lo que se traduce por aumento de la transmisión tálamo-cortical.

B. En líneas generales las estructuras neurológicas implicadas en el sueño son: a) el tronco cerebral: núcleos reticulares del tegmento pontino, núcleos del rafe, *locus cerúleus*, núcleos colinérgicos de la protuberancia; b) el hipotálamo, c) el tálamo y d) la corteza cerebral.

El sueño tiene su origen en el tronco cerebral, pero se organiza en la corteza cerebral.

B.1. En el sueño de ondas lentas intervienen:

- la formación reticular
- el tálamo
- el hipotálamo anterior

La disminución de la actividad de la formación reticular pontina y mesencefálica que proyectan al tálamo constituye uno de los factores que regulan el sueño de ondas lentas. Esto conlleva: hiperpolarización de las células del sistema tálamo-cortical y desinhibición de las neuronas reticulares talámicas.

De cualquier forma, no se conoce como interactúan estas estructuras.

B.2. Las estructuras implicadas en el sueño REM se localizan en la región del tegmento pontino (lesiones extensas en el mismo producen abolición del sueño REM).

El sueño REM se caracteriza por:

• Desincronización cortical: debida a activación talámica y cortical por fibras colinérgicas ascendentes de la formación reticular bulbar y mesencefálica.

• Ritmos *theta* hipocámpicos en animales de experimentación, caracterizados por ondas sinusoidales de 5-10 Hz de frecuencia, que aparecen por estimulación del núcleo *pontis caudalis* de la sustancia reticular mesencefálica y protuberancial.

• Disminución pronunciada y generalizada del tono postural muscular, respetando los músculos oculomotores y el diafragma, que aparece de manera continuada durante el sueño REM. Surge como resultado de la activación de células no aminérgicas localizadas en el núcleo *perilocus coeruleus alfa* (*Este núcleo está situado en la parte dorsolateral del tegmento pontino oral y recibe abundantes proyecciones del núcleo pedúnculopontino situado en el istmo pontomesencefálico*). Las neuronas de esta región se activan antes del inicio y durante el sueño REM y por mediación de la vía tegmentorreticular estimulan el núcleo inhibidor magnocelular reticular bulbar de Magoun y Rhines. La acción inhibidora se transmite por la vía reticuloespinal a interneuronas glicinérgicas del asta dorsal de la médula espinal, las cuales hiperpolarizan a las motoneuronas, originando atonía muscular.

• Espigas monofásicas que se registran en el puente, cuerpo geniculado lateral y córtex occipital (PGO). La actividad PGO obedece a la activación de la región dorsolateral del puente y formación reticular pontina, las cuales proyectan a cuerpo geniculado lateral. Aparecen intermitentemente (fásicamente) durante el sueño REM y facilitan los movimientos oculares rápidos, tanto en el animal despierto como en el dormido. Estas descargas nerviosas recorren los sistemas neurológicos alcanzando el tálamo y la corteza cerebral, donde estimulan fragmentos de vivencias que se reconocen como ensueños.

• Los movimientos oculares rápidos se originan por activación del núcleo *peri-abducens*, en la región dorsomedial de la protuberancia. Aparecen

intermitentemente durante el estadio REM, a veces en conjunción con otros fenómenos fásicos.

• Las contracciones mioclónicas son también un fenómeno fásico, visibles generalmente en la cara, las zonas acras de las extremidades y la cola de los animales, por activación del núcleo *reticularis pontis caudalis* y del núcleo *gigantocelularis*. En los recién nacidos, las contracciones mioclónicas de la cara y las extremidades son tan abundantes que el sueño REM también se llama sueño activo.

• Las fluctuaciones del ritmo cardiorrespiratorio y las variaciones de la presión arterial aparecen por activación fásica de los núcleos parabraquiales laterales y mediales de la protuberancia. Estos núcleos ejercen una acción moduladora sobre los centros cardiorrespiratorios del bulbo. Las fluctuaciones de los ritmos cardíaco y respiratorio no dependen de modificaciones de la saturación de oxígeno, del pH de la sangre o del contenido carbónico y son independientes de las variaciones metabólicas periféricas.

• Generación de ensueños. El 85% de los episodios de sueño REM van acompañados de un ensueño. Las vivencias oníricas incorporan siempre el sistema visual, mientras que las experiencias auditivas aparecen en un 65% de los ensueños. Las sensaciones «espaciales», como volar, flotar o hundirse en el vacío, ocurren con menos frecuencia y se cree que son debidas a la estimulación del aparato vestibular. El gusto y el olfato raramente hacen acto de presencia en los ensueños y las percepciones de dolor son rarísimas. Las vivencias oníricas no son exclusivas del sueño REM, pudiendo aparecer también, aunque con menor abundancia e intensidad, en el sueño no REM; las que surgen durante la vigilia se conocen como alucinaciones.

Se cree que las ondas PGO generadas en la protuberancia llegan a los núcleos geniculados laterales y a muchos puntos de la corteza hemisférica cerebral, donde estimulan circuitos neuronales que engendran las secuencias de los ensueños. Según la teoría de la activación-síntesis de Hobson y McCarley, la excitación del sistema motor durante el sueño REM es ineficaz, por la atonía muscular que atenaza al sujeto. Pero daría lugar a la estimulación colateral de los circuitos neuronales corticales, en consonancia con el tipo de actividad motora activada. Así, las sensaciones subjetivas fabricadas en la corteza estarían relacionadas con los circuitos motores estimulados, de tal manera que la excitación de los mecanismos de la marcha ocasionaría un ensueño en el que el sujeto camina, los de la carrera suscitarían un ensueño en el que el sujeto corre y así sucesivamente.

• A partir de los 2 meses de edad aparecen en el varón erecciones peneanas, en relación con el sueño REM. En la adolescencia, la erección del pene ocupa e incluso sobrepasa el tiempo en el sueño REM. El tiempo de erección decrece con la edad pero no desaparece. En las mujeres hay erección del clítoris durante el sueño REM. No se conoce el objetivo fisiológico de este fenómeno, si bien algunos creen que la estimulación frecuente es necesaria para mantener la libido y conservar en activo los complejos mecanismos neurovasculares que intervienen en la erección. El tegmento ventral del mesencéfalo y de la protuberancia ventrolateral podrían estar implicados en la excitación neurogénica durante el sueño REM.

En la vigilia y en el sueño de ondas lentas la región dorsolateral del puente está inhibida por acción de la serotonina procedente del rafe dorsal y de la NA procedente del *locus cerúleus*.

Otra estructura relacionada con el sueño es el núcleo del tracto solitario, que estaría en relación con el sueño postprandial.

Las neuronas colinérgicas del tegmento pontomesencefálico juegan un papel activo y esencial en la generación del sueño paradójico. Así pues, éste parece depender de la activación de neuronas colinérgicas y simultáneo cese de la activación de neuronas noradrenérgicas del *locus cerúleus*, que podría ser debido a la acción de neuronas intermedias GABA locales.

Neuroquímica del sueño

Entre los numerosos neurotransmisores y neuropéptidos que han sido vinculados con el sueño figuran:

A. Neurotransmisores: acetilcolina, noradrenalina, serotonina, dopamina, adenosina, histamina, GABA, glutamato
B. Neuropéptidos y factores plasmáticos inductores del sueño: VIP, CCK-8, GHRH, GH, insulina, Sustancia promotora de sueño, factor S y el DSIP
C. Otros: encefalinas, endorfinas, IFN-α_2, IL-1, factor de necrosis tumoral, renina, ACTH, hipocretinas y neuropéptido S.

A. Neurotransmisores

• *Acetilcolina*: se atribuye a la misma, especialmente a las neuronas colinérgicas de la protuberancia dorsolateral (núcleos tegmental pedúnculo-pontino y

tegmental laterodorsal), un papel preponderante en el desencadenamiento y mantenimiento de la fase de sueño REM.

• *Noradrenalina y serotonina*: inhiben las neuronas colinérgicas de la protuberancia que, como hemos indicado más arriba, son responsables del sueño REM. Así pues esta fase del sueño se inicia al cesar la acción de aquellas neuronas. Ambas disminuyen su actividad durante el sueño NREM, para ser prácticamente inactivas durante el sueño REM. Actualmente se piensa que el papel hipnógeno de la serotonina se lleva a cabo al facilitar la síntesis de factores hipnógenos, como el DSIP y muramildipéptido, responsables directos del sueño. Esto podría explicar el aumento de la serotonina en la vigilia, que facilitaría dicha síntesis, y su disminución durante el sueño, puesto que, una vez cumplida su misión a este respecto, serían dichos péptidos los encargados del mantenimiento del sueño. La noradrenalina sería un modulador del sueño, no formando parte del sueño ejecutivo. Estudios con ratas han puesto de manifiesto que la privación del sueño REM durante varios días incrementa los niveles de tirosina hidroxilasa y de RNAm del transportador de NA en el *locus cerúleus*. Similares hallazgos se han producido con la administración de antidepresores tricíclicos.

• *Dopamina*: tiene un papel permisivo en la regulación del sueño REM.

• *Histamina*: parece tener un papel permisivo sobre el sueño REM.

• *Adenosina*: considerada como un posible regulador de la actividad cerebral que deprime tanto la actividad neuronal espontánea como la evocada, parece estar comprometida en el control y en la iniciación del sueño.

• *GABA*: tiene un efecto facilitador sobre el sueño de ondas lentas.

B. Factores plasmáticos y neuropéptidos

• *DSIP (Delta Sleep inducing Peptides)*. Se trata de un neuropéptido inductor de sueño NREM. Se ha identificado en neuronas catecolaminérgicas, serotoninérgicas y somatostatinérgicas. Estudios experimentales con ratas Wistar han puesto de manifiesto que la aplicación de un estrés emocional a ratas con lesiones previas del *septum* y la amígdala produce disminución de la supervivencia, alteraciones conductuales y de las glándulas adrenal y tímica, y que la administración de DSIP revierte parcialmente dichas alteraciones (Koplik, EV et al., 1999). Esto sugiere que el DSIP podría incrementar la resistencia al estrés emocional.

• *Factor S o péptido S*: identificado como muramildipéptido (similar al que se encuentra en la membrana celular del E. Coli), tendría un efecto inductor de sueño REM. Este péptido tiene variados efectos biológicos, entre otros, de promoción del sueño y un potente efecto sobre el sistema inmune. Lesiones en distintas localizaciones de la corteza y tronco cerebrales han mostrado que la corteza frontal media, la amígdala, el núcleo parabraquial y determinadas zonas de la formación reticular (grupos monoaminérgico A1-7 y serotoninérgico B6-B8) parecen mediar el efecto inmunomodulador del muramildipéptido.

• *Sustancia promotora de sueño*, así denominada a partir de estudios experimentales con extracto de formación reticular mesencefálica, con acción inductora de sueño NREM.

C. Otros

• *Hormona de crecimiento*, liberada en la última fase del sueño NREM, actuaría facilitando el sueño REM.

• *Neuropéptidos*: experimentalmente se ha constatado el incremento de sueño REM por la CCK-8 y el VIP.

• *Aminoácidos*: la administración oral en dosis fisiológica de glutamato, L-triptófano y ascorbato produce aumento del sueño REM. Quizás sea debido a que dichos aminoácidos se integran en sustancias que participan en los mecanismos del sueño.

• *La IL-1, el TNF y la GnRH* parecen reforzar el sueño de movimientos oculares lentos (Fase 1). Su inhibición reduce el sueño espontáneo y el rebote de sueño tras la privación del mismo. La actividad somnogénica de la GnRH parece depender de su acción sobre el hipotálamo lateral/cerebro basal anterior, en tanto que la de la IL-1 y el TNF parece depender de su acción sobre hipotálamo anterior, entre otras áreas.

• *Hipocretinas*. También conocidas como orexinas, son neuropéptidos de 33 y de 28 aminoácidos, hipocretina-1 e hipocretina-2, respectivamente, sintetizados por un pequeño grupo bilateral y simétrico de neuronas polimorfas localizadas en el hipotálamo dorsolateral que proyectan a amplias zonas del cerebro (área tegmental ventral, núcleo de la banda diagonal, LC, núcleo tegmental laterodorsal y tegmental pedúnculo-pontino, núcleo tuberomamilar del hipotálamo, SGP y sustancia negra, núcleos involucrados en el control de la vigilia y el sueño). La participación del hipotálamo lateral en el control del

apetito, el aumento del consumo de alimentos tras la inyección i.c.v. de estos neuropéptidos y el aumento de concentración de estos péptidos en el hipotálamo tras la supresión de la comida, llevó a denominarlos también orexinas A y B, respectivamente. Estos neuropéptidos son codificados por un único gen precursor de prehipocretina. Existen dos receptores para estos neuropéptidos acoplados a proteínas G: receptor tipo-1 y tipo-2; el primero tiene mayor afinidad por la hipocretina-1 y el segundo muestra una afinidad similar por ambas. Las hipo-cretinas tienen un efecto excitatorio en efecto mediado por ambos tipos de receptores.

Teniendo en cuenta que las neuronas hipocretinérgicas proyectan a áreas involucradas en la generación y el mantenimiento de la vigilia (como el *locus cerúleus*, el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, la región colinérgica mesopontina, etc.) se considera a las hipocretinas neuropéptidos centrales en el control del sueño y la vigilia. Estas neuronas sólo se activan si existe actividad motora, de forma que con la vigilia tranquila o en vigilia activada por estímulos sensoriales, en ausencia de actividad motora, no están activas. Tampoco se encuentran activas durante el sueño lento, estado en que la actividad motora está disminuida. Por ello, el sistema hipocretinérgico tendría como función primaria facilitar la actividad motora o el incremento de vigilancia que acompaña a la actividad motora o ambos. Este aumento de vigilancia estaría mediado por el sistema histaminérgico pues la perfusión de hipocretina en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo (donde se encuentran las células histaminérgicas) incrementa la vigilia. Una subpoblación de neuronas hipocretinérgicas se encuentra activa durante el sueño REM. Precisamente la sustancia reticular pontina medial, considerada como la zona ejecutiva del sueño REM, recibe proyecciones de las neuronas hipocretinérgicas. En resumen, las hipocretinas estarían involucradas en la facilitación de la actividad motora y en los procesos que tienen lugar durante el sueño REM.

Diversas líneas de investigación sugieren que las neuronas productoras de hipocretina forman parte del circuito que media la respuesta hipotalámica al estrés agudo. El sistema CRH inerva directamente neuronas que expresan hipocretina y el CRH despolariza neuronas hipocretinérgicas, efecto que resulta bloqueado por antagonistas de CRH-R1. Asimismo, la activación de neuronas hipocretinérgicas por estrés está dañada en ratones CRH-R1 *knockout*. Además la respuesta al estrés está alterada en ratones deficientes en hipocretina. Estos datos sugieren que el receptor CRH-R1 media la activación del sistema hipocretinérgico inducido por estrés. Por otra parte, diversos estudios experimentales han puesto de manifiesto que las hipocretinas incrementan la liberación de CRH, ACTH, corticosterona, aldosterona, vasopresina y adrenalina, lo que indica que las células hipocretinérgicas conectan, a su vez, con el sistema CRH, y sugiere que las mismas

pueden ser mediadores de la respuesta de estrés. Algunos autores sostienen que bajo estímulos estresantes, el sistema CRH activa el sistema hipocretinérgico que envía esta señal a núcleos del tronco cerebral involucrados en la activación y mantenimiento del *arousal* asociado con la respuesta de estrés, así como a la amígdala extendida, estructura involucrada en el estado emocional negativo que induce a la adicción (Paneca, C et al; Winsky-Sommerer, R et al., 2005).

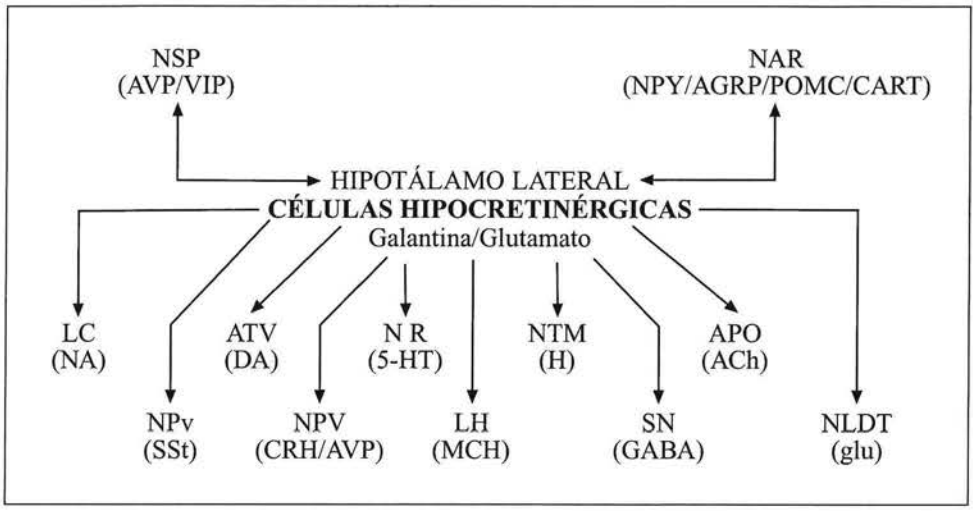


FIGURA 29.1. Conexiones de la neurona hipocretinérgica con las distintas estructuras del SNC: NSP = núcleo supraquiasmático; NARC = núcleo arcuato; LC = *Locus cerúleus;* ATV = área tegmental ventral; NR = núcleos del rafe; NTM = núcleo tuberomamilar; APO = área preóptica; NPv = núcleo periventricular hipotalámico; NPV = núcleo paraventricular del hipotálamo; LH = hipotálamo lateral; SN = sustancia negra; NLDT = núcleo tegmental laterodorsal; NA = noradrenalina; DA = dopamina; 5-HT = serotonina; H = histamina; ACh = acetilcolina; SSt = somatostatina; MCH = hormona concentradora de melanocortina.

• *Neuropéptido S.* Es un nuevo neuropéptido de 20 aminoácidos descubierto en 2002 con un potente efecto modulador de la vigilia y que podría asimismo modular la ansiedad. Actúa a través de un receptor NPSR acoplado a la proteína G induciendo la movilización del Ca^{2+} intracelular; este receptor se expresa a lo largo del SNC incluyendo centros cerebrales que regulan el sueño, la vigilia y la ansiedad. El NPS se expresa en células localizadas entre el núcleo de Barrington y el LC. La administración central de este neuropéptido induce una activación prolongada y suprime todas la fases del sueño induciendo, asimismo, efectos ansiolíticos en ratones sometidos a cuatro paradigmas estresantes diferentes. Estos resultados indican que el NPS podría ser un nuevo modulador-demodulador de la activación y de la ansiedad (Xu, YL et al., 2004; Reinscheid, RK et al., 2005).

En definitiva, el sistema vigilia-sueño estaría representado por un modelo formado por cuatro sistemas:

- sistema "ejecutivo", constituido por las neuronas colinérgicas del tronco cerebral;
- sistema "permisivo" que controla al anterior por medio de neuronas aminérgicas;
- sistema de ritmos circadianos, supervisor de los dos anteriores;
- sistema activador del sistema ejecutivo que estaría constituido por sustancias hipnógenas naturales, anteriormente descritas.

Alteraciones del sueño en el estrés

En general, las alteraciones del sueño se pueden clasificar en cuatro grandes apartados:

1. Disomnias. Consisten en alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño por excesiva somnolencia. Entre estas hay que distinguir:

- alteraciones intrínsecas del sueño, como es el insomnio psicofisiológico;
- alteraciones extrínsecas del sueño, como son las alteraciones por hipnóticos, estimulantes y alcohol;
- alteraciones circadianas.

2. Parasomnias. Son trastornos del sueño con conductas atípicas durante el mismo que suelen interrumpir el sueño normal. A diferencia de los trastornos del sueño, las parasomnias no implican una anormalidad de los mecanismos que rigen el ritmo circadiano ni de los horarios de sueño y despertar. En realidad, representan la activación de sistemas fisiológicos en momentos inapropiados del ciclo sueño-vigilia. En concreto, estos trastornos conllevan la activación del sistema nervioso vegetativo, del sistema motor o de los procesos cognoscitivos durante el sueño o las transiciones sueño-vigilia. Cada parasomnia afecta una fase característica del sueño, de forma que a menudo cada tipo específico de parasomnia incide en una fase de sueño concreta. Las personas con este trastorno suelen acudir a la consulta debido a comportamientos extraños durante el sueño más que por quejas de insomnio o somnolencia diurna excesiva. Incluyen:

- alteraciones del despertar, como por ejemplo despertar confusional, sonambulismo, etc.;

• alteraciones en la transición sueño-vigilia, como pueden ser calambres nocturnos, contracciones mioclónicas al inicio del sueño, etc.;
• alteraciones ligadas a la fase REM, como son las pesadillas. Durante esta fase de sueño se puede presentar el trastorno comportamental del sueño REM que consiste en una actividad motora, a menudo de carácter violento, que tienden a presentarse en la segunda mitad de la noche y se asocian a recuerdos vividos del sueño.
• otras, como es el caso del bruxismo.

3. Alteraciones del sueño asociadas a trastornos médico-psiquiátricos:

• por alteraciones mentales: depresión, ansiedad, alcoholismo, trastornos de pánico;
• por alteraciones neurológicas;
• por otros procesos médicos: úlceras gastroduodenal, fibromialgia, isquemia miocárdica nocturna, etc.

4. Otros trastornos: sueño corto, sueño largo, etc.

En situaciones de estrés, las alteraciones del sueño que pueden tener lugar son las siguientes:

I. Disomnias

A. Insomnio:

• transitorio
• de corta duración
• de larga duración: insomnio psicofisiológico; insomnio asociado a: trastornos psiquiátricos, consumo abusivo de determinadas sustancias y trastornos médicos.

B. Hipersomnia

II. Parasomnias

A. Pesadillas
B. Sonambulismo y terrores nocturnos
C. Bruxismo
D. Enuresis

I. Disomnias

A. Insomnio

Se considera como tal la incapacidad crónica para conseguir un sueño adecuado que puede ser debido: a) al retraso en su inicio: hace referencia al tiempo que tarda una persona en dormirse cuando se dispone a hacerlo, que se cifra en un período de tiempo igual o superior a treinta minutos; b) a interrupciones frecuentes durante el mismo con una duración similar a la señalada en el apartado anterior; c) a un despertar temprano sin que se vuelva a conciliar el sueño. Hay que distinguir los siguientes grados de insomnio según la duración del mismo:

1) Insomnio transitorio: como tal se considera la alteración del sueño de corta duración, como unos pocos días, siendo lo habitual que se normalice el sueño una vez que se haya resuelto la situación inductora del mismo.

2) Insomnio de corta duración: trastorno de sueño con una duración inferior a tres semanas; aparte de las situaciones de estrés también puede ser debido, indirectamente, al uso de estimulantes como café, alcohol, que, como sabemos, se producen con frecuencia en aquellas circunstancias.

Estas dos situaciones suponen, pues, breves períodos de tiempo con perturbación del sueño provocado por un conflicto o una alerta emocional aguda. Estas alteraciones del sueño estriban en dificultad para el inicio del mismo, despertares intermitentes o despertar matinal precoz, que es lo más frecuente.

3) Insomnio de larga duración o insomnio crónico, de duración superior a tres semanas. Suele resultar de la interacción entre los factores estresantes y la vulnerabilidad psicológica del paciente, como son la ansiedad crónica, la rumiación, la depresión neurótica, la inhibición emocional y la incapacidad para exteriorizar la ira.

Los insomnes crónicos son propensos a un estado de alerta emocional y se enfrentan al estrés internalizando las emociones. Cuando se van a acostar presentan activación fisiológica, lo que origina dificultad para conciliar el sueño. Una vez instaurado el insomnio el paciente tiene miedo a no dormir lo que incrementa la alerta emocional, perpetuándose el insomnio por el círculo vicioso que se crea.

- el insomnio psicofisiológico suele iniciarse tras experiencias estresantes y se desarrolla como resultado de factores reforzantes crónicos de tensión

somatizada, ansiedad y condicionamiento negativo para dormir. Estos pacientes suelen dormir mejor fuera de su entorno habitual y no suele verse afectado el rendimiento laboral ni la relación familiar o social; suelen hacer grandes esfuerzos para conciliar el sueño, si bien cuanto más lo intentan, menos duermen. Suele prolongarse bastante aunque haya desaparecido o finalizado la situación estresante. Diversos estudios han mostrado que los pacientes con insomnio psicofisiológico presentan una elevada actividad fisiológica mientras duermen. Así, Monroe, LJ (1967) informa de un incremento de la temperatura rectal, de la resistencia cutánea basal y de vasoconstricción fásica 30 minutos antes y durante el sueño en estos pacientes respecto de controles normales. Otras alteraciones descritas son un incremento de la frecuencia cardíaca al inicio del sueño (Haynes, SN et al., 1981; Stepanski, EJ et al., 1989), alteración EMG del músculo frontal (Haynes, SN et al., 1974), aumento de la tasa metabólica nocturna (Bonnet, MH., Arand, DL, 1995) y más frecuencias beta y menos alfa en el EEG (Freedman, RR., 1986). Estudios de Baharan, A et al. (1995) con niños y de Vaughn, BV et al. (1995) con adultos, utilizando en ambos casos técnicas de análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca informan de un aumento de la actividad parasimpática durante la fase NREM y de la actividad simpática durante la fase REM. Bonnet, MH & Arand, DL (1998) que analizaron la variabilidad de la frecuencia cardíaca en un grupo de pacientes sometidos a registro ECG en el laboratorio de sueño durante 36 horas, encuentran un aumento del poder espectral de baja frecuencia y una disminución de alta frecuencia en todas las fases del sueño. Los autores concluyen que estos pacientes pueden tener mayor riesgo de enfermedades relacionadas con el incremento de la actividad simpática como hipertensión, arritmias y enfermedad coronaria (por aumento de la insulina plasmática y disminución de la HDL asociada, aumento de colesterol, triglicéridos, hematocrito, β-tromboglobulina y angiotensina). En un estudio reciente, Hall, M et al. (2004) analizan la variabilidad de la frecuencia cardíaca inducida por estrés en 59 sujetos sanos de ambos sexos. Un grupo de participantes elegidos al azar fueron sometidos a una situación de estrés agudo (tarea de discurso) en el período previo al inicio del sueño. Tanto a este grupo como al de control se les sometió a registro ECG durante toda la noche. Los resultados mostraron que el estrés psicológico agudo se asoció con una disminución del nivel de modulación parasimpática durante las fases NREM y REM y disminución del balance simpatovagal durante el sueño NREM. En el grupo control aumentó la modulación parasimpática en los sucesivos ciclos NREM, mientras que este incremento estaba claramente atenuado y permaneció inalterado en los sucesivos períodos NREM en el grupo de estrés. Los niveles más elevados del balance simpatovagal durante el sueño NREM se asoció con una peor calidad del sueño y una actividad delta más baja. Los autores concluyen que los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca asociados con el estrés

agudo pueden representar un mecanismo de alteración del sueño y que pueden asociarse a los riesgos derivados del estrés crónico en relación con el incremento de morbididad y mortalidad.

- insomnio asociado a trastornos psiquiátricos: el trastorno psiquiátrico más frecuentemente asociado a insomnio suele ser la depresión. Han sido documentados cambios en el patrón de sueño de los deprimidos consistentes en:
  - acortamiento de la latencia a sueño REM;
  - aumento del porcentaje del sueño REM y de la actividad física de los movimientos oculares rápidos en la primera mitad de la noche.
- insomnio asociado a consumo excesivo de sustancias como alcohol, anfetaminas, cafeína e incluso hipnóticos y sedantes;
- insomnio asociado a trastornos médicos: numerosas enfermedades pueden ocasionar insomnio bien por dolor, malestar, ansiedad o depresión resultante de las mismas; sería el caso de los trastornos somáticos resultantes del estrés que cursarán con cualquiera de las manifestaciones indicadas anteriormente.

B. Hipersomnia

Viene definida por una excesiva somnolencia diurna y nocturna; hay que diferenciarla de la narcolepsia y de la apnea del sueño. La hipersomnia psicofisiológica se presenta en sujetos de personalidad frágil, cuando se sienten incapaces de hacer frente a una situación de estrés psicológico. Estos pacientes tienden a prolongar las horas de cama, en estado de vigilia o somnolencia, aunque no estén aumentadas las horas de sueño propiamente dicho.

La narcolepsia merece un análisis más detallado por cuanto estudios recientes sugieren una relación con el estrés.

Narcolepsia

Es un trastorno del sueño caracterizado por una completa desorganización del ciclo sueño-vigilia en que los pacientes presentan una excesiva somnolencia durante el día. El paciente suele sentirse amodorrado de forma continua o en diferentes momentos del día. La somnolencia es a veces tan intensa que la persona se queda repentinamente dormida ("ataques de sueño"). Algunas personas pueden tener varios ataques de sueño a lo largo del día, con una duración que va desde varios minutos a más de una hora. La hipersomnia parece ser debida a una disminución de la actividad de los sistemas neurales que generan y mantienen la vigilia. Otros síntomas que pueden aparecer son: a) Cataplejía consistente en la

repentina disminución o pérdida total del tono muscular, de carácter reversible y habitualmente provocada por emociones como la risa, el enfado, el miedo o tras una comida copiosa y en situaciones de **estrés**. Durante la misma el paciente permanece consciente. b) Parálisis del sueño, consistente en la incapacidad temporal para moverse o hablar cuando el paciente empieza el sueño o bien durante el mismo o al despertar. Suele ser de breve duración (segundos a minutos). c) Alucinaciones hipnagógicas, que consisten en experiencias a menudo aterradoras y muy difíciles de distinguir de la realidad; suelen ocurrir al inicio del sueño. La cataplejía, la parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas son el resultado de una intrusión de sueño REM, o de algunas de sus manifestaciones, directamente en la vigilia Así, la cataplejía parece que se produce por una activación durante la vigilia de los sistemas neurales causantes de la atonía característica del sueño REM.

Estas manifestaciones impactan severamente en la calidad de vida del paciente tanto en la esfera social (aislamiento) como en la laboral donde incide originando menor rendimiento laboral e incremento de los accidentes laborales y de otro tipo.

En líneas generales, existen grandes variaciones en el desarrollo, gravedad y orden de aparición de los síntomas. Pese a ser considerada una rara enfermedad, es después del insomnio el trastorno primario del sueño-vigilia de mayor prevalencia. Esta patología afecta a una de cada 2.000 personas en el mundo occidental.

Los criterios diagnósticos de la narcolepsia, según el DMS-IV son:

A. Ataques de sueño reparador irresistibles que aparecen diariamente durante un mínimo de 3 meses.

B. Presencia de uno o ambos de los siguientes síntomas:

1. Cataplejía
2. Intrusiones recurrentes de elementos del sueño REM en las fases de transición entre el sueño y la vigilia, tal y como indican las alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas o las parálisis del sueño al principio o al final de los episodios de sueño. *[Las alucinaciones hipnagógicas son percepciones sensoriales falsas (auditivas, visuales o táctiles) ligadas al adormecimiento en sus fases iniciales, mientras que las hipnopómpicas son alucinaciones sensoriales falsas que se producen durante el despertar matutino].*

C. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, drogas, fármacos) o de una enfermedad médica.

Estudios polisomnográficos han demostrado como características de esta enfermedad una etapa temprana de sueño REM así como una fragmentación del sueño nocturno.

El modelo de narcolepsia canina presenta una gran semejanza con la narcolepsia humana: los animales narcolépticos presentan ataques catapléjicos, excesiva somnolencia diurna, adormecimientos en sueño REM y fragmentación del sueño. Estudios farmacológicos y neuroquímicos en el modelo de narcolepsia canina han demostrado la existencia de una interrelación recíproca de los sistemas colinérgicos y monoaminérgicos en la regulación del sueño REM y de la cataplejía. En la cataplejía estarían implicados: primero, una hiperactividad de las neuronas colinérgicas de la formación reticular pontina y del cerebro basal (que reciben y envían información al tálamo, al sistema límbico y a la corteza cerebral de forma difusa), secundaria al aumento de la liberación de acetilcolina junto con una hipersensibilidad de los receptores muscarínicos M2; y segundo, una hipoactividad del sistema catecolaminérgico. La hipersensibilidad de este sistema colinérgico, directamente relacionado con el sistema límbico, podría explicar por qué las emociones fuertes y bruscas desencadenan la cataplejía.

Estudios recientes (Yamuy, J et al., 2004) ponen de manifiesto que el sistema hipocretinérgico modula la actividad eléctrica de las motoneuronas de la médula espinal lumbar a través de mecanismos pre- y postsinápticos. Una deficiente facilitación de las motoneuronas por el sistema hipocretinérgico puede ser un componente crítico de la fisiopatología de la cataplejía.

Se sabe también que existe una susceptibilidad genética determinada por la presencia en el genotipo de un individuo de determinados genes HLA: HLA-DRB1*15, HLA-DRB1*16, HLA-DQB1*06. Estudios efectuados en familias demuestran que es una enfermedad que se hereda como un rasgo autonómico recesivo y que el riesgo de padecerla se asocia con la presencia de determinados alelos HLA clase II (DRB1*1501 y DQB1*0602). En los perros se ha detectado un gen defectuoso, gen que estaría involucrado en un receptor neuronal de la hipocretina.

Estudios efectuados por Smith AJ et al. (2004) sugieren que se trata de un proceso autoinmune habitual en personas con un perfil genético determinado. Partiendo de la base de que la hiperactividad colinérgica es una característica de la narcolepsia, los autores inyectaron en los músculos de ratones anticuerpos IgG provenientes de la sangre de nueve pacientes con narcolepsia y similar número de personas sanas y determinaron el efecto sobre la respuesta contráctil del músculo liso al estímulo colinérgico. La respuesta contráctil de la vejiga al carbacol, agonista muscarínico, y a la acetilcolina liberada por las neuronas resultó realzada por las IgG procedente de

los pacientes mientras que la contracción de los vasos deferentes inervados por el simpático resultó inalterada. En opinión de los autores, estos resultados aportan una evidencia directa a favor de la hipótesis autoinmune de la narcolepsia.

Recientemente han sido implicadas las hipocretinas en la narcolepsia. La deficiencia de hipocretina se asocia a la narcolepsia con cataplejía (89,5%) y, más específicamente, en los pacientes con cataplejía que son positivos al HLA DQB1*0602 (95,7%). La relación entre los niveles de hipocretina-1 y la narcolepsia sin cataplejía o el alelo DQB1*0602 es menos clara (Krahn LE, et al., 2002). Se ha sugerido que la mayor parte de los casos de narcolepsia serían la consecuencia de un proceso autoinmune contra las neuronas productoras de hipocretina (Sutcliffe, JG & de Lecea, L, 2002). La deficiencia del sistema excitatorio de la hipocretina se refleja en cambios en la excitabilidad cortical, causada posiblemente por alteraciones de los circuitos que se originan en el hipotálamo lateral y proyectan a la corteza incluyendo la corteza motora. Esta excitabilidad anormal de redes corticales podría ser el determinante fisiológico de la excesiva somnolencia diurna así como el sustrato para permitir estados disociados del sueño que aparecen repentinamente mientras que los pacientes están despiertos (Oliviero, A et al., 2004). El modafinil, fármaco utilizado en el tratamiento de la narcolepsia, activa neuronas que contienen hipocretina.

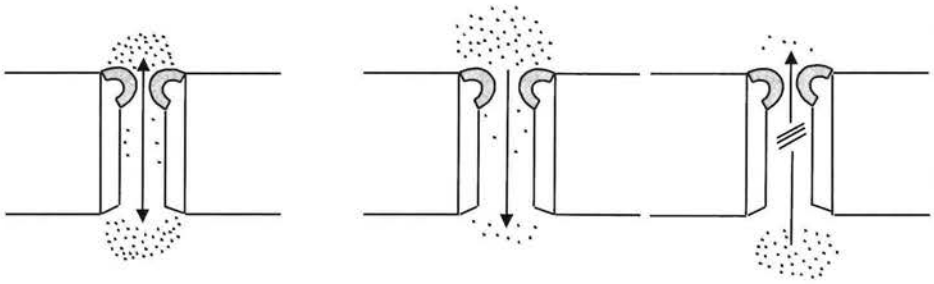
Asimismo, han sido involucrados factores medioambientales en la génesis de la narcolepsia de acuerdo con un estudio presentado por Picchioni, D en la Reunión Anual de la Sociedad para las Neurociencias celebrada en noviembre de 2003. Este investigador analizó una familia en la que seis de los 125 componentes desarrollaron la enfermedad. Escogió a 27 miembros de la misma y los dividió en tres grupos: uno, constituido por los seis pacientes con narcolepsia; un segundo grupo, constituido por ocho sujetos con somnolencia, y un tercero compuesto por trece individuos sanos. El estudio de los casos mostró la existencia de factores ambientales, entre los que merecieron consideración aparte el estrés y los pesticidas. De esta manera, la presencia de varios enfermos en una misma familia podría deberse no sólo a componentes genéticos sino a un contexto compartido de los integrantes de la familia.

La hipocretina refuerza el *arousal* de manera similar a la noradrenalina (NA). (*Recordemos que la expresión "arousal" es un concepto hipotético que mide el grado de activación fisiológica y psicológica según el cual podemos predecir el desempeño de un sujeto tomando como principio que tener un "arousal" óptimo, implica tener un rendimiento óptimo y, por el contrario, tener un "arousal" sobre activado o subactivado, implica tener un bajo rendimiento).*

Un estudio de Li, Y & van den Pol, AN (2005) pone de manifiesto que la NA inhibe las neuronas de hipocretina a través de dos mecanismos: uno directo, mediante

la activación de los canales de K^+ del tipo rectificador de entrada (*inward rectifier*) y depresión de corrientes de calcio, y otro indirecto, a través de un aumento del *input* inhibidor de GABA. [La hipocretina suprime la actividad del canal GIRK siendo probable que esta supresión lleve a la excitación neuronal (Hoang, QV et al., 2003)]. Este efecto descrito puede constituir, al menos teóricamente, un mecanismo a través del cual el estrés puede influir en la narcolepsia.

Los canales de K^+ son probablemente el tipo de canales más antiguo, numeroso, diverso y ubicuo de canales iónicos dependientes de voltaje, ya que virtualmente se encuentran en todas las células eucariotas, desde las levaduras hasta neuronas de mamíferos. En las neuronas finalizan los potenciales de acción, repolarizando la membrana y llevándola a su potencial de reposo. Tienen una gran cantidad de propiedades biofísicas, lo que hace posible que puedan efectuar múltiples funciones. Las corrientes generadas a través de canales de potasio son siempre inhibitorias: corrientes de salida que deben ser superadas por corrientes de entrada de Na^+ o Ca^{2+} para que se pueda provocar un nuevo potencial de acción. Desde un punto de vista fisiológico, juegan un importante papel en la regulación de la excitabilidad neuronal, estableciendo el potencial de reposo, modificando la frecuencia de disparo de potenciales de acción, finalizando periodos de actividad eléctrica intensa y de forma general inhibiendo la actividad eléctrica de las neuronas.



Canal no rectificador abierto. Permite el paso del soluto en cualquier sentido, dependiendo exclusivamente del potencial electroquímico del soluto

Canal rectificador hacia adentro de potasio. Permite sólo la entrada de este catión, y no la salida, aun cuando su potencial electroquímico favoreciera termodinámicamente dicha salida

FIGURA 29.2

Los canales de K^+ pueden subdividirse desde un punto de vista biofísico en tres grandes grupos: 1) Canales dependientes de voltaje, que a su vez comprenden los tipos inactivantes (corrientes de tipo A) y no inactivantes o "*delayed rectifier*". 2) Canales "rectificadores de entrada" (*inward rectifier*). 3) Canales dependientes

de ligando, cuya actividad puede depender de Ca^{2+}, Na^{+} ATP, proteínas G, etc. Los canales de K^{+} del tipo rectificador de entrada (*inward rectifier*), que son activados por proteínas G (GIRK), presentan una mayor permeabilidad de entrada de potasio al interior celular que de salida. Los canales GIRK presentes en las membranas plasmáticas de las células animales tienen la peculiaridad de que permiten la *entrada* de potasio a la célula; pero, aunque estén abiertos y el potencial electroquímico del potasio favorezca su salida, no permiten la *salida* de dicho ión. Ello se debe a un bloqueo intracelular por iones de magnesio o a una activación hacia potenciales más negativos que el potencial de Nerst del potasio, o a ambas razones. La rectificación depende de la concentración extracelular de K^{+} y se desplaza a valores menos negativos conforme es mayor la concentración extracelular de este ión.

Su importancia fisiológica reside en que contribuyen a mantener el potencial de membrana cercano al potencial de Nerst, a mantener las despolarizaciones prolongadas en células ventriculares o a evitar una doble fertilización en ovocitos. Potenciales más negativos que el de equilibrio para potasio generan una corriente de entrada mayor que contrarresta la hiperpolarización generada por la actividad electrogénica de la bomba de sodio.

II. Parasomnias

- ***Pesadillas***. Tienen lugar en sueño REM, siendo más frecuente su aparición en la segunda parte de la noche, con un promedio de aparición de unas tres horas y media del inicio del sueño. Este trastorno del sueño se presenta en el síndrome de estrés postraumático, siendo un componente esencial del cuadro clínico del mismo.

- ***Sonambulismo y terrores nocturnos***. Constituyen un trastorno del sueño hallado más frecuentemente en niños que en adultos. Cuando son frecuentes o intensos en la niñez, o aparecen al final de la adolescencia o en la edad adulta, indican la existencia de factores psicopatológicos serios; en estos casos suelen iniciarse como consecuencia de acontecimientos estresantes.

Algunos autores sostienen que en la investigación sobre los efectos del estrés en el sueño deben ser tenidos en cuenta tres componentes del estrés: a) sucesos medioambientales, b) factores de personalidad y c) respuestas emocionales. Así, en un estudio realizado con 227 estudiantes universitarios se puso de manifiesto que la respuesta emocional al estrés fue el mejor indicador en cinco aspectos diferentes del sueño como: profundidad del mismo, dificultad para despertar, calidad y latencia del sueño, sueño irregular y ensueños negativos. La existencia de sucesos medioambientales sólo fue el mejor indicador para la duración del sueño. Los

autores concluyen que posiblemente la respuesta emocional al estrés sea el mejor indicador de las alteraciones del sueño (Verlander, LA et al., 1999).

Otros autores que han investigado las repercusiones del estrés sobre el sueño han mostrado que diferentes estresores psicosociales se asocian con diferente tipo de alteración del sueño. Así, según datos procedentes de un estudio completado por 271 trabajadores de una empresa industrial, la carga excesiva de trabajo en terminales de pantalla se asoció con los tres tipos de insomnio: dificultad para iniciar el sueño, frecuentes interrupciones del sueño y despertar temprano, mientras que un alto grado de implicación en el trabajo estaba asociado con la dificultad para quedar dormido y despertar temprano por la mañana (Tachibana, H et al., 1998).

Sin embargo, parece que no todas las personas afectadas por estrés presentan trastornos del sueño. Durante la Guerra del Golfo de 1991, un total de 1.045 personas pertenecientes al núcleo urbano fueron investigadas, mediante encuestas telefónicas, acerca del efecto de los ataques con misiles, tanto durante los bombardeos como treinta días después de haber concluido la guerra. Los sujetos entrevistados autoinformaron de diversas variables en relación con la calidad del sueño, con el estrés experimentado, con la percepción de humor deprimido, con la sensación de fatiga y con la capacidad de concentración. Durante la guerra, un 51% informó haber padecido insomnio crónico, si bien de esta cifra había que deducir un 13% correspondiente al porcentaje de insomnio crónico habitual, lo que significa que, del total, un 38% de la población se vio afectada de trastornos de sueño por efecto de la guerra. Al mes de terminado el conflicto bélico un 5% de los sujetos, previamente normales, seguían con trastornos del sueño. Estrés, humor deprimido y alteraciones de la concentración correlacionaron significativamente con el insomnio crónico evaluado (Askenasy, JJ et al., 1996).

Síndrome de estrés postraumático (PTSD) y trastornos del sueño

Las perturbaciones del sueño constituyen un rasgo importante del síndrome de estrés postraumático (PTSD). Según los datos procedentes de un estudio con veteranos de guerra con y sin PTSD (Mellman, TA et al., 1995), entre los síntomas informados por los pacientes de PTSD en relación con el sueño, figuran: despertares frecuentes y recurrentes, ensueños amenazantes, movimientos periódicos del cuerpo y de los miembros durante el sueño y despertares con sobresalto o rasgos de pánico. Estudios de laboratorio han puesto de manifiesto una tendencia a despertar sintomático (con o sin recuerdo de ensueño) precedido por sueño REM desproporcionado; también se han encontrado despertares con excitación fisiológica objetiva precedidos asimismo de sueño REM.

Estrés, trastorno de sueño y CRH

El sueño puede ser alterado por variados estresores pero el mecanismo preciso de los mismos no es conocido. Sin embargo, existe una amplia evidencia de que el CRH tiene un papel singular en los trastornos del sueño inducidos por un estresor. Las respuestas conductuales a la mayoría de los estresores incluyen períodos de aumento de excitación y del tiempo en que se permanece despierto, sin que las características del estresor parezcan tener influencia alguna. También se ha sugerido que el CRH media el tiempo de estar despierto, particularmente después de la exposición a estresores agudos.

Estudios experimentales

Los estudios sobre los efectos del estrés en el sueño se han realizado preferentemente con ratas. En estos estudios se han analizado las relaciones entre las alteraciones observadas, algunos neuropéptidos y diversas estructuras cerebrales. En estos roedores la recuperación de un estrés intenso de corta duración implica normalmente un rebote de sueño caracterizado por un aumento en el sueño de ondas lentas y en la duración del sueño paradójico. También aumentan las pruebas según las cuales situaciones estresantes de días o semanas de duración pueden tener efectos deletéreos sobre la cantidad y calidad del sueño y pueden conducir, probablemente, a un deterioro del rebote del sueño.

En un estudio con ratas se utilizó un modelo de estrés de inmovilización para determinar el tiempo de duración del estrés a partir del cual el rebote de sueño desaparece y los mecanismos de esta supresión (Marinesco, S et al., 1999). Para ello, el experimento fue dividido en tres fases:

1. Inmovilización de ratas durante 30 minutos, 1, 2 y 4 horas con determinación de los rebotes del sueño de ondas lentas y del sueño paradójico después de cada período. Los resultados obtenidos, respecto a los animales de control, fueron los consignados en la Tabla 29.1.

Es decir, el rebote de sueño desapareció cuando la duración de la inmovilización alcanzó las 4 horas.

2. Inmovilización durante una hora de ratas adrenalectomizadas, que condujo a un incremento del rebote de sueño de ondas lentas: +44% respecto a controles normales; el rebote de sueño paradójico disminuyó ligeramente y se retrasó. La administración de dexametasona dio lugar a la desaparición del rebote del sueño (–3% para el sueño de ondas lentas y –37% para el sueño paradójico).

3. Determinación de la concentración de la corticosterona en distintos momentos de la inmovilización (para 1 y 4 horas). La corticosterona era más alta en los animales estresados que en los controles (+ 92%) y volvió a los niveles basales a las 4 horas, siendo más rápida en los animales inmovilizados durante 1 hora que en los inmovilizados durante 4 horas.

TABLA 29.1

	Rebote	
	Sueño de ondas lentas	Sueño paradójico
A los 30'	+ 32%	+ 57%
A la hora	+ 25%	+ 88%
A las 2 horas	+ 9%	+ 103%
A las 4 horas	0,2%	+ 21%

Estos datos sugieren que la corticosterona está involucrada en la supresión del rebote del sueño después de la inmovilización de períodos largos.

Los autores concluyen que el rebote de sueño reparador se suprime después de largos e intensos períodos de estrés en efecto probablemente mediado por la secreción prolongada de glucocorticoides. Este efecto deletéreo en el sueño podría dañar la recuperación normal y la adaptación rápida a una nueva situación y podría participar en el desarrollo de patologías relacionadas con el estrés en humanos.

Algunos autores han sugerido que el aumento de sueño inducido por el estrés de inmovilización es mediado, al menos en parte, por el *locus cerúleus* (LC), ya que la administración de un agente neurotóxico específico para las células noradrenérgicas del LC produce disminución del rebote del sueño paradójico post-inmovilización (González, MM et al., 1995).

Partiendo de la base de que en situaciones de estrés el CRH actúa como neurotransmisor en el LC, fue investigada la posible participación de dicho neuropéptido en el incremento de sueño post-estrés de inmovilización. La administración, en el ventrículo lateral, de un antagonista específico del receptor de CRH (CRH-α-helical-9-41), puso de manifiesto que, en el animal no estresado, no se producía ningún efecto sobre el sueño paradójico, en tanto que en la rata sometida a estrés de inmovilización quedaba abolido el aumento de sueño paradójico; la vigilia y el sueño de ondas lentas no se alteraron en ninguno de los dos casos (González, MM et al., 1997, 1998).

Según estos estudios, el CRH endógeno estaría involucrado en el mecanismo de sueño-despertar únicamente en condiciones estresantes y, en particular, como un factor fundamental del incremento de sueño paradójico.

Estudios electroencefalográficos han mostrado que la administración de CRH induce activación en el EEG, disminución de la duración del sueño en ratas y humanos y modifica el patrón de sueño en ratas privadas de sueño.

Otros estudios han evaluado los niveles de CRH y del receptor de CRH en diferentes áreas del cerebro de ratas sometidas a un estrés de 72 horas que daba lugar a privación del sueño durante dicho período. Se observó un marcado aumento de CRH en el estriado, áreas del sistema límbico e hipófisis, mientras que en hipotálamo estaba significativamente disminuido. Los receptores de CRH en hipófisis y estriado se encontraron también disminuidos. Estos resultados son indicativos de que la privación de sueño inducido por estrés modifica los niveles de CRH y de receptores CRH en determinadas estructuras del cerebro y en la hipófisis de la rata, sugiriendo que el CRH juega un papel en la regulación del ciclo sueño-despertar y que la alteración de la actividad de neuronas CRH puede estar involucrada en modificaciones conductuales relacionadas con perturbaciones del sueño (Fadda, P et al., 1997).

El estrés agudo modifica el ciclo sueño-vigilia aunque con considerables diferencias interindividuales. El origen de estas diferencias no es conocido. Estudios experimentales han sugerido la posibilidad de que estas diferencias vengan marcadas por la reactividad del eje HPA y su influencia sobre determinadas conductas (Bouyer, JJ et al., 1998). Ratas adultas se clasificaron en dos grupos según su reactividad motora a un estrés moderado, consistente en situarlas en un ambiente nuevo: a) con respuesta baja (BR) y b) con respuesta alta (AR). Ambas mostraron diferente secreción de glucocorticoides al estrés. El estrés de inmovilización puso de manifiesto aumento de vigilancia en las ratas con BR y disminución de vigilancia en las ratas con AR, pero el sueño paradójico aumentó en los dos grupos. Los animales de BR durmieron más que los de AR, con niveles similares de sueño paradójico. Estos resultados indican que la respuesta del ciclo sueño-vigilia al estrés está relacionada con la reactividad conductual al estrés regida, a su vez, por la reactividad individual del eje HPA.

Utilizando un mismo tipo de agente estresor y durante un período de tiempo semejante, se han investigado los efectos del estrés de inmovilización sobre dos estructuras involucradas en el sueño como son el hipotálamo basal (núcleo arqueado-NARQ) y el núcleo dorsal del rafe (NDR). Así, se ha observado en el hipotálamo basal una importante liberación de 5-OH indoles, que constituyen un

buen índice de liberación de serotonina. La liberación de serotonina se efectúa por fibras terminales procedentes del NDR. La serotonina podría influir en la liberación y/o síntesis de sustancias hipnogénicas involucradas directamente en la producción de sueño de rebote, como el péptido del lóbulo intermedio tipo-corticotropina (CLIP ó ACTH18-39), procedente de la POMC contenida en el NARQ, el cual proyecta, a su vez, fibras terminales de POMC en el NDRQ (Cespuglio, R et al., 1995). La concentración de CLIP ha sido determinada en biopsias de los núcleos arqueado y dorsal del rafe (Bonnet, C et al., 1997). Así, al final del estrés de inmovilización, la concentración de CLIP en el NDR experimentó un incremento del 95% aproximadamente. Cuatro horas después, es decir, cuando el rebote de sueño paradójico era máximo se midió un aumento del 37% en el NARQ En sangre, al final del estrés, la concentración de CLIP aumentó en un 330%, volviendo a los niveles basales a las 4 horas (la corticosterona aumentó, al final del estrés, un 56% y, a las 4 horas, los valores se acercaron a los basales). Estos datos indican que el estrés de inmovilización produce primero un aumento de CLIP en el NDR, que podría ser determinante para la inducción del efecto rebote del sueño paradójico, ya que dicho núcleo contiene elementos permisivos del sueño. El aumento de CLIP en el núcleo arqueado se ha interpretado como un fenómeno de restauración necesario para compensar los efectos del estrés.

Por último, se ha informado de que la dopamina límbica y el sistema opioide tienen también un papel activo en la generación de excitación e insomnio relacionados con la privación de sueño relacionado con el estrés.

Los efectos del estrés crónico sobre el sueño también ha sido objeto de estudios de experimentación animal. Así, en ratas sometidas a estrés fue estudiado el sueño en los dos días anteriores al mismo, los días 1°, 2°, 3°, 7° y 14° del estrés crónico y 3 días después de finalizado el mismo. Durante el período de pre-estrés, las ratas tuvieron un sueño (REM+NREM) que representó el 55% en las horas de luz y el 34% en las horas de oscuridad. El 1° día de estrés el sueño total, sobre todo el sueño REM, disminuyó notablemente. El 2° día, disminuyó significativamente el sueño REM en el grupo de estrés controlable (pero no en el estrés incontrolable) comparativamente con los niveles pre-estrés; el sueño REM volvió a los niveles basales al 7° día del estrés. La recuperación de la cantidad de sueño se llevó a cabo a través del aumento de sueño durante las horas de oscuridad, siendo el resultado final una desorganización duradera del patrón circadiano de sueño normal (Kant, GJ et al., 1995).

CAPÍTULO 30

ESTRÉS Y CONDUCTAS DE RIESGO DE ENFERMEDAD

CONSIDERACIONES PREVIAS

Al hablar de las posibles formas de cómo el estrés puede constituirse en agente causante de enfermedad adelantábamos que determinas conductas de adaptación o afrontamiento conllevan riesgo de enfermedad.

Entre éstas hay que señalar, fundamentalmente:

- Fumar
- Ingerir alcohol
- Conducta alimentaria inadecuada
- Consumo de tranquilizantes
- Consumo de drogas

Se conoce el papel del estrés en el inicio y mantenimiento del hábito tabáquico y del consumo de alcohol y otras drogas. De la misma manera en personas que, por ejemplo, han realizado programas de desintoxicación o que han dejado de fumar, el estrés puede ser un elemento determinante de las recaídas. Fumar y beber son maneras de modificar el estado emocional. Conviene aclarar, no obstante, que no sólo es el estrés en sí mismo, sino que intervienen otros dos factores fundamentales, como son la ausencia de estrategias personales de afrontamiento y la falta de apoyo social. Es evidente que el estrés pone a prueba nuestra capacidad de afrontamiento y el apoyo social de nuestro entorno.

Precisamente cuando consideramos que nuestras capacidades son sobrepasadas y/o no existe un adecuado apoyo social es cuando existe el riesgo de acudir a otros elementos como pueden ser el alcohol u otras sustancias psicoactivas.

El estado de ánimo negativo, producto de la situación de estrés, puede conllevar, pues, la utilización de sustancias como el alcohol (sobre todo en hombres) o tranquilizantes (sobre todo en mujeres). Si sus efectos son juzgados como positivos porque mejoran el estado de ánimo será normal y lógico, hasta cierto punto, que se repita el consumo de la sustancia; es decir, tiene lugar un refuerzo positivo. Un conocimiento básico de este fenómeno puede ayudar al conocimiento de las adicciones consecuentes a situaciones emocionales negativas.

Refuerzo de la conducta

La conducta de un animal puede ser reforzada experimentalmente cuando estimulamos eléctricamente diferentes partes del encéfalo, como son el bulbo olfatorio, la corteza prefrontal, zonas del sistema límbico (núcleo accumbens y amígdala), los núcleos caudado y putamen, varios núcleos del tálamo, áreas del tronco cerebral como el área tegmental ventral, la sustancia negra, el locus cerúleus y la formación reticular y, finalmente, el haz prosencefálico medial. La estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial (HPM) constituye la mejor localización de refuerzo de la conducta de un animal. Está formado por: a) axones largos, descendentes y ascendentes, que interconectan entre sí estructuras del prosencéfalo (corteza, ganglios basales, sistema límbico, tálamo e hipotálamo) y del mesencéfalo (tegmento y tectum), y b) axones cortos, que conectan regiones adyacentes. Este haz contiene fibras ascendentes dopaminérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas. La zona especialmente reforzante a la estimulación eléctrica del HPM es la vía mesolímbica dopaminérgica, procedente del área tegmental ventral y que proyecta en el núcleo accumbens. *[En el núcleo accumbens hay que distinguir dos partes que se diferencian por sus conexiones y desde el punto de vista neuroquímico: el centro ("core") y la corteza ("shell"). El "core" es una extensión del estriado dorsal, por lo que funcionalmente tiene características de tipo motor: recibe fibras de la corteza motora (glutamatérgicas) y de la sustancia negra (dopaminérgicas) y proyecta hacia el pálido ventral fibras gabaérgicas que forman parte del sistema extrapiramidal córtico-estriado-pálido-talámico. La "shell" conecta con estructuras del sistema límbico como el hipocampo y la amígdala centromedial, de las que recibe fibras glutamatérgicas; también recibe eferencias de la corteza prefrontal y de tipo dopaminérgico procedentes del área tegmento ventral; las fibras de salida de la corteza se dirigen al pálido ventromedial, el cual inerva el núcleo dorsomedial del tálamo. El circuito se cierra a través de la conexión de éste núcleo con la corteza prefrontal que, a su vez, manda fibras glutamatérgicas al "core"].*

El núcleo accumbens también recibe inervación neuromodulatoria de tipo dopaminérgico y serotoninérgico que parece tener un importante papel en el control del flujo de información. La inervación dirigida a la corteza procede del

área tegmento ventral y del rafe mediano; la inervación dirigida al centro procede de la sustancia negra y del rafe dorsal. Desde el punto de vista funcional el núcleo accumbens tiene un destacado papel como integrador entre motivación y acción motora, de forma que estímulos apetitivos y aversivos originarían respuestas motoras. Participa, pues, entre otros procesos, en la ingesta, en la conducta sexual, en la recompensa, en la respuesta de estrés y en la autoadministración de drogas. Sin embargo, en algunos procesos, su participación depende del estado motivacional de forma que en la conducta alimentaria o sexual, sólo participa cuando es novedosa o existe privación.

El núcleo accumbens envía axones a diferentes zonas del encéfalo como el núcleo pálido que, a través del núcleo dorsomedial del tálamo, proyecta a corteza prefrontal, y núcleo interpeduncular. Se cree que la estimulación eléctrica del HPM es reforzante porque activa el mismo sistema que se estimula por los reforzadores naturales como la comida, el agua o las relaciones sexuales. En la adicción a anfetaminas y cocaína, el efecto reforzante que tienen dichas sustancias se produce mediante la estimulación de esta vía en cualquiera de los tres niveles: área tegmental ventral, haz prosencefálico medial o núcleo accumbens. Se ha comprobado la existencia de neuronas en el núcleo accumbens que son capaces de discriminar entre refuerzos naturales y sustancias adictivas y entre diferentes drogas, como la cocaína y la heroína.

El sistema mesolímbico parece ser un centro neural responsable de recibir las señales que conducen a sensaciones placenteras, de euforia, que pueden llegar a ser adictivas. Cuando este sistema es estimulado, ciertas neuronas segregan dopamina (DA), que estimula, a su vez, las membranas neuronales postsinápticas responsables de que se genere una sensación de euforia que condiciona al animal a la búsqueda de sustancias que produzcan nuevamente dicha sensación. La cocaína y otras drogas adictivas relacionadas bloquean la recaptación de DA por los terminales nerviosos por lo que la sensación placentera se prolonga y se refuerza en el tiempo. La nicotina actúa también sobre las mismas neuronas dopaminérgicas pero lo hace estimulando la liberación de DA en lugar de inhibir su recaptación como la cocaína. En cualquier caso, el efecto es el mismo, una sensación agradable de euforia que se constituye en hábito difícil de eliminar.

Por lo tanto, el refuerzo tiene lugar cuando se detecta un estímulo reforzante que provoca la activación de neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV), las cuales provocan la liberación de dopamina en los sistemas mesolímbico y mesocortical. La liberación de dopamina produce un efecto gratificante, como indicábamos más arriba, que origina un estímulo para el aprendizaje, aumentando la capacidad para asociar el estímulo con la gratificación, lo que provoca una actitud y otras respuestas en el futuro. Este efecto de aprendizaje puede producirse

por drogas de abuso y contribuir a la ansiedad y desarrollo de dependencia. Las drogas de abuso actúan directamente sobre aquellos circuitos cerebrales normalmente activados por una gratificación natural, como es la comida o el sexo, produciendo experiencias placenteras normalmente experimentadas tras satisfacer aquellas necesidades y que pueden llevar a prescindir de las necesidades biológicas. Los animales algunas veces prefieren la inyección de drogas reforzantes a otras conductas como la alimentación o el sexo.

Las neuronas dopaminérgicas del ATV se activan por:

a) Estímulos reforzantes primarios (como puede ser la comida o la bebida).

b) Estímulos condicionados. Es decir, un estímulo neutro no produce activación, pero, si se asocia a un estímulo reforzante, el estímulo neutro activa las neuronas dopaminérgicas. Lo mismo sucede cuando en lugar de ser un estímulo reforzante es un estímulo negativo o positivo.

Los circuitos fundamentales responsables de detectar la presencia de un estímulo reforzante y de activar las neuronas del ATV son:

1. La amígdala. Conectada directamente y, a través del hipotálamo lateral, con el ATV. La amígdala está involucrada en el condicionamiento clásico de respuestas emocionales. También se relaciona con el refuerzo.

2. El hipotálamo lateral: esta zona se relaciona con estímulos reforzantes y con la conducta alimentaria.

3. La corteza prefrontal: conecta con el ATV, utilizando el glutamato como neurotransmisor. 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.

Como resumen: estímulos relacionados con la comida, por ejemplo, a través de la activación de la amígdala y del hipotálamo lateral se pueden constituir en estímulos reforzantes de la conducta y proyectarse a núcleo accumbens. Cuando nuestra conducta progresa en la consecución de un determinado objetivo, interviene la corteza prefrontal que activará el sistema de refuerzo. Los estímulos reforzantes activan la liberación de dopamina (DA) en el núcleo accumbens. La destrucción de las terminales sinápticas o la inyección de antagonistas de DA en este núcleo bloquean los efectos reforzantes de la estimulación eléctrica del HPM.

De igual forma, el bloqueo de la transmisión dopaminérgica en dicho núcleo dificulta la expresión de conductas reforzantes por estímulos naturales. Esto es debido a las conexiones que mantiene el núcleo accumbens con regiones del cerebro que controlan el movimiento como son el núcleo pálido y el núcleo pedúnculopontino. El pálido conecta, a su vez, con la corteza prefrontal, a través del núcleo dorsomedial del tálamo, y con la corteza premotora y éstas dos, a su vez, lo hacen con la corteza motora primaria.

Según parece, los incrementos de dopamina no se relacionan directamente con la recompensa, sino con la predicción de recompensa y con la *relevancia*. Ésta se refiere a la capacidad de ciertos estímulos o cambios ambientales para producir una activación o desencadenar un cambio atencional-conductual. La relevancia, añadida a la recompensa, se aplica a los estímulos aversivos, nuevos e inesperados, afecta a la motivación para buscar la anticipada recompensa y facilita el aprendizaje condicionado. Esto implica, en relación con las drogas, que los incrementos de dopamina inducidos por las drogas motivarán de manera inherente la búsqueda de más droga, independientemente de si los efectos de la droga son conscientemente percibidos como placenteros o no. Los incrementos de dopamina inducidos por las drogas facilitan de igual manera el aprendizaje condicionado, de forma que los estímulos neutros asociados con la droga quedarán condicionados y, de esta forma, podrán, por sí mismos, aumentar la dopamina y desencadenar el deseo de consumir. Esto puede explicar el riesgo de recaída las personas con una adicción cuando se exponen a un entorno en el que previamente se ha consumido droga.

Diversas observaciones sugieren que los glucocorticoides (GC) constituyen uno de los sustratos biológicos del efecto gratificante. Estas hormonas son secretadas en respuesta a estímulos como la comida, un compañero sexual receptivo o abuso de drogas. Además, las manipulaciones en la secreción de GC modifican conductas relacionadas con la recompensa, y la administración de estas hormonas, en el rango propio del estrés fisiológico, tiene efectos reforzantes positivos. Los efectos gratificantes de los GC son probablemente mediados por el estímulo, gluco-corticoide-inducido, de la transmisión mesencefálica dopaminérgica, uno de los sustratos nerviosos, como ya hemos indicado, del efecto gratificante. Se ha propuesto que este efecto de los GC juega un papel de neutralización de los efectos aversivos de agresiones externas, permitiendo un mejor *coping* en situaciones amenazantes. Sin embargo, un aumento sostenido en la secreción de estas hormonas o una hipersensibilidad a los efectos gratificantes, puede determinar patologías relacionadas con la gratificación como predisposición a desarrollar abuso de droga. En conclusión, a través de los efectos relacionados con la gratificación, los GC pueden jugar un importante papel poniendo a punto la adaptación al estrés y determinando patologías conductuales relacionadas con la gratificación.

La administración crónica de morfina, cocaína o alcohol produce adaptaciones comunes en el área tegmental ventral (ATV) y en el núcleo accumbens (NAC), componentes del sistema mesolímbico dopaminérgico. Esta vía también está regulada por el estrés y se ha mostrado que éste puede influir en las respuestas conductuales de un animal a las drogas de abuso (Ver más detalles en estrés y drogas).

El problema fundamental de esta interrelación estrés/sustancias psicoactivas es la posibilidad de que se origine el abuso y la adición, o dependencia, según lo dicho anteriormente.

El consumo excesivo de sustancias depende, de todas formas, de diversas variables: unas dependientes de la propia sustancia, otras del individuo y otras del ambiente:

a) Están en relación con la sustancia las propiedades gratificantes, es decir, la capacidad de aquélla para mejorar el estado de ánimo o producir euforia; la tolerancia a la misma, la velocidad de actuación y la disponibilidad, etc.

b) Con respecto al individuo hay que considerar la sensibilidad a las sustancias, el estado mental y emocional (así, son más propicios a la adicción personas con trastornos mentales, por ejemplo, del tipo de ansiedad, de estrés postraumático, depresión, psicosis) y la existencia de estrés (un ejemplo claro de esto son las dependencias a drogas generadas en soldados durante la guerra de Vietnam).

c) Finalmente, respecto a la variable ambiental, hay que consignar la influencia de amigos y la respuesta ambiental condicionada, es decir: si en un ambiente determinado se han tenido experiencias gratificantes al tomar una determinada sustancia, se tenderá a usar las mismas cuando nos encontremos en dicho ambiente; esto tiene su importancia, por ejemplo, en el fenómeno de las recaídas.

Examinemos con más detalle algunos comportamientos que pueden conllevar riesgo de enfermedad.

A. ESTRÉS Y COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO

Es bien conocido que las personas con estrés y ansiedad aumentan el consumo de alimentos, entre horas, especialmente de hidratos de carbono, lo que conduce en algunos casos a desajustes metabólicos y en otros a sobrepeso u obesidad.

Algunas ideas previas acerca del comportamiento alimentario, del papel del SNC y de la influencia sobre el mismo de diversos neurotransmisores y neuropéptidos pueden resultar de utilidad.

Para mantener un adecuado estado de nutrición son necesarias dos condiciones básicas:

- que la cantidad de alimento que se ingiere sea suficiente
- que la calidad de los nutrientes proporcione los elementos necesarios; dicho en otras palabras: que exista un equilibrio entre los principales elementos nutritivos: hidratos de carbono, proteínas y lípidos, además de vitaminas y minerales.

El comportamiento alimentario está determinado por dos sensaciones, que interaccionan entre sí: sensación de hambre y sensación de saciedad.

a) El hambre puede ser estimulada:

1) por glucoprivación, es decir, por disminución de la ingesta de hidratos de carbono, lo que se traduce por disminución de la glucosa sanguínea; 2) por lipoprivación, es decir, privación de alimentos lipídicos.

Cada uno de estos elementos actúa por separado, estando su efecto sobre la provocación de hambre en relación directa con el nivel de privación de cualquiera de los dos: a mayor gluco/lipoprivación mayor sensación de hambre. Pero cuando actúan conjuntamente tienen un efecto sinérgico.

Según parece existen receptores diferentes y de distinta localización que responderían a los niveles de glucosa o de ácidos grasos. Estos receptores, según se deduce de estudios experimentales se hallan situados en el encéfalo, el hígado y en órganos internos abdominales:

- Los órganos abdominales actuarían como receptores de lipoprivación enviando la información correspondiente al encéfalo, a través del nervio vago.
- El hígado presenta receptores de glucoprivación pero se ha señalado que están más relacionados con la tasa de su metabolismo; la explicación de esto la

podemos encontrar, si tomamos el caso concreto de la diabetes en que, pese al aumento de la glucemia basal, los pacientes tienen hambre, en contra de lo que cabría esperar.

b) La saciedad está determinada por dos factores:

- Los que intervienen en un momento dado de la ingesta, como el gusto, el olor y la deglución de comida por sí misma, en primer lugar; en segundo lugar, por el estómago que, a través de receptores de distensión gástrica, transmite la correspondiente información a través del vago, y de receptores de nutrientes, que transmiten al cerebro por vía hormonal; en tercer lugar, del hígado que detecta en última instancia el aporte nutritivo de los alimentos.
- Los que intervienen a largo plazo, como el contenido total de grasa corporal que puede suprimir las señales de hambre y aumentar las de saciedad.

Estructuras implicadas en el hambre y la saciedad

Todas las señales, tanto de hambre como de saciedad, tienen un destino final: el sistema nervioso central. Veamos las estructuras, los neuropéptidos y los neurotransmisores implicados en ambas respuestas.

1. Estructuras troncoencefálicas

Son, fundamentalmente, dos: en primer lugar, el núcleo del tracto solitario, que es la estación de relevo de la información gustativa transmitida a través de los nervios facial, glosofaríngeo y vago; en segundo lugar, el área postrema que como sabemos es una estructura que conforma, junto con otras, lo que se denomina órgano cincunventricular (que carece de barrera hematoencefálica). El área postrema se encuentra situada a la altura del IV ventrículo.

Estas dos zonas, cuando son lesionadas, originan la abolición del hambre gluco- y lipoprívica, lo que sugiere que, además de recibir información de estómago, duodeno e hígado, también disponen de receptores sensibles a nutrientes (ya se ha indicado más arriba que la información de estos órganos se transmite por el vago, siendo el núcleo de relevo el NTS).

2. Hipotálamo

Es el centro integrador, dentro del SNC, de la regulación de la conducta alimentaria. Son ya clásicos los estudios sobre la repercusión en la conducta

alimentaria de la lesión y estimulación de diversas zonas del hipotálamo: lesiones del hipotálamo ventromedial conducen a hiperfagia y obesidad; lesiones del hipotálamo lateral conducen a disminución de la ingesta y del peso; la estimulación de los mismos conduce a efectos contrarios a los señalados, respectivamente.

Las principales áreas hipotalámicas que participan en la regulación de la conducta alimentaria son:

1. El núcleo hipotalámico ventromedial (VMN). Su lesión produce voracidad y obesidad.
2. El área hipotalámica lateral (LHA). Su lesión origina disminución de la ingesta y anorexia. La región perifornical del hipotálamo lateral integra las señales que inician la conducta de alimentación
3. El núcleo paraventricular (NPV), relacionado con otros núcleos cerebrales relacionados con la ingesta, integra las señales mediadoras de la sensación de saciedad.
4. El núcleo arcuato, cuyas neuronas producen péptidos reguladores de la ingesta tales como el NPY/AGRP y POMC/CART.

Estos núcleos están interconectados y los circuitos originados en esta área cerebral tienen un papel muy especializado en la homeostasis energética. Por otra parte, el hipotálamo recibe aferencias del SNC (vagales y catecolaminérgicos), estímulos hormonales (insulina, leptina, CKK y glucocorticoides) y estímulos hormonales gastrointestinales (grelina, péptido YY).

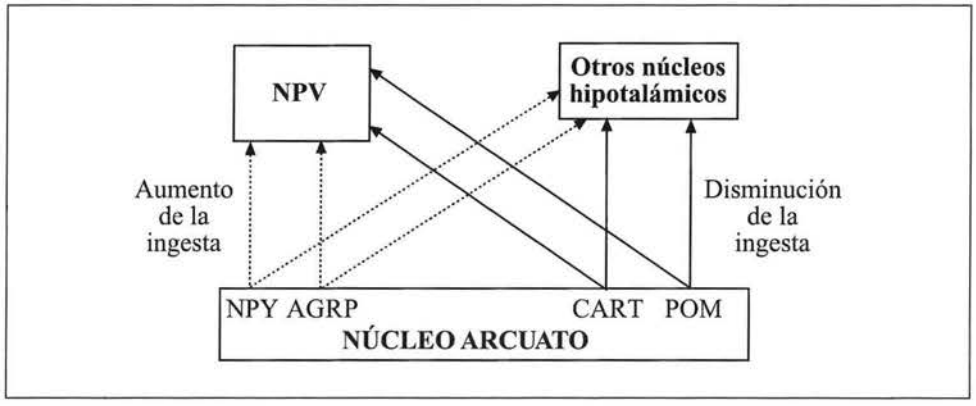


FIGURA 30A.1. Principales núcleos hipotalámicos que intervienen en la ingesta alimentaria. El núcleo arcuato tiene dos circuitos opuestos: uno, que estimula la ingesta (NPY y AGRP) y otro, que la inhibe (CART y POMC). NPY = neuropéptido Y. AGRP = péptido relacionado con el agouti; POMC = proopiomelanocortina; CART = tránscrito regulado por anfetamina y cocaína.

En la actualidad, se considera que la neurorregulación de la ingesta se lleva a cabo por la interacción de dos sistemas distintos:

- sistema periférico de la saciedad (*SPS*)
- sistema central de la ingesta (*SCI*)

El *SPS* está en relación con neuropéptidos gastrointestinales como la CCK, la somatostatina, la bombesina y el glucagón, los cuales son liberados en el aparato gastrointestinal en respuesta a los alimentos ingeridos, iniciando la señal neural de saciedad. De los cuatro neuropéptidos citados, la CKK ha sido el más estudiado. Este péptido transmite la señal de saciedad al hipotálamo siguiendo las fibras vagales que conectan con el núcleo del tracto solitario (NTS). Las fibras gástricas del vago sinaptan con la zona medial y caudal del NTS, el cual proyecta al NPV del hipotálamo. Experimentalmente se sabe que las lesiones del NTS, del NPV y del trayecto de fibras del área tegmental ventrolateral y dorsal, que unen NTS y NPV, bloquean el efecto de saciedad inducido por la CCK. Al parecer, en última instancia el efector final de la saciedad es la noradrenalina (NA) o la serotonina.

El *SCI* integra el NPV y la región perifornical del hipotálamo lateral, controlando, en última instancia, la conducta alimentaria.

Los resultados de un estudio que, utilizando la técnica de tomografía de emisión de positrones, analiza el flujo sanguíneo cerebral como marcador de actividad neuronal (Tataranni, PA et al., 1999), muestran que en los estados de hambre y saciedad existe un aumento significativo del flujo en diversas áreas cerebrales:

1. En la sensación de hambre: en hipotálamo, corteza insular, áreas límbicas y paralímbicas (corteza orbitofrontal, corteza cingular anterior, formación del hipocampo y parahipocampo), tálamo, caudado, precuneus (pequeña circunvolución en la cara medial del lóbulo parietal del cerebro), putamen y cerebelo.
2. Sensación de saciedad: en la vecindad de la corteza prefrontal ventromedial, corteza prefrontal dorsolateral y lóbulo parietal inferior.

Cambios en la concentración de insulina en el plasma, en respuesta a la ingesta, correlacionaron negativamente con cambios en el flujo cerebral en corteza insular y orbitofrontal. Cambios en la concentración de ácidos grasos en plasma, en respuesta a la ingesta, correlacionaron negativamente con cambios del flujo en la corteza prefrontal dorsolateral. En resumen, diversas regiones cerebrales parece ser que participan en la regulación del hambre y la saciedad y tanto la insulina como los ácidos grasos pueden ser moduladores metabólicos de cambios postprandiales en las neuronas cerebrales.

Regulación de la ingesta de comida

El balance entre la cantidad de energía ingerida y el gasto energético diario depende de un proceso de regulación activo denominado homeostasis de energía que promueve la estabilidad en la cantidad de energía corporal almacenada en forma de grasa. En este mecanismo de homeostasis intervienen señales nerviosas periféricas y diversas moléculas y mediadores cuyas acciones se integran en el hipotálamo, concretamente en el núcleo lateral del hipotálamo (centro del hambre) y en el núcleo ventromedial (centro de la saciedad). Desde estos centros se produce una respuesta eferente que controla la cantidad de energía almacenada o consumida a corto, medio y largo plazo.

I. Regulación a corto plazo

Se lleva a cabo mediante un *feedback* sensorial, el hígado y la distensión del aparato digestivo en efecto mediado por diversos péptidos. La apariencia, el olor, el sabor, la textura y la temperatura de los alimentos son señales sensoriales conducidas al SNC a través de los pares craneales I, II, V, IX y X, necesarias para la iniciación de la ingesta. A este *feedback* positivo se acopla otro negativo en el que receptores orofaríngeos detectan el total de calorías ingeridas lo que contribuye a generar señales para la terminación de la ingesta. En esta fase, el eje glucemia-insulina juega un papel primordial pues el aumento post-abortivo de glucosa deprime el efecto excitatorio del gusto y, con ello, de la ingesta alimentaria. Los niveles de glucemia son fundamentales en la regulación de este proceso por cuanto el descenso de la glucemia induce la sensación de hambre en efecto mediado por la activación de glucorreceptores periféricos inervados por el nervio vago.

II. Regulación del balance energético y de la ingesta a medio plazo. El péptido YY (PYY)

El PYY es una hormona gastrointestinal perteneciente a la familia del polipéptido pancreático y NPY. Es secretado por las células L del intestino, localizadas fundamentalmente en el intestino distal, páncreas y cerebro. Existen dos formas activas, la 1-36 y la 3-36, siendo la primera la más activa que se une a receptores específicos (Y1, Y2, Y5), siendo el receptor Y2 el más selectivo. La forma 1-36 predomina en el ayuno y la forma 3-36 en la post-ingesta inducido por la grasa, que es su secretagogo fundamental. El receptor Y2 acoplado a la proteína G se localiza fundamentalmente en el hipotálamo (núcleo arcuato, preóptico y dorsotedial) y en otras áreas cerebrales (amígdala, sustancia negra, área parabraquial, tálamo, núcleo reticular posterior y núcleo del tracto solitario). En el núcleo arcuato más del 80% de las neuronas NPY coexpresan el mRNA del

receptor Y2, lo que sugiere que este receptor es un autorreceptor presináptico que regula la liberación de NPY. El PYY disminuye la liberación de NPY y aumenta la de α-MSH desde la POMC. Tras su liberación por la ingesta, disminuye la cantidad de comida ingerida y el peso corporal. En humanos disminuye en un 36% el volumen ingerido de forma inmediata y un 33% el volumen total de 24 horas.

III. Regulación del balance a largo plazo

La regulación a largo plazo se realiza a través de señales periféricas de obesidad y de péptidos y neurotransmisores centrales con efecto orexígeno o anorexígeno.

Las señales periféricas de adiposidad están integradas por la leptina y la insulina, que son hormonas segregadas en proporción a la masa grasa. Las dos inhiben los procesos anabólicos (inhibición de NPY y péptido relacionado con agouti) y estimulan los catabólicos (POMC/CART).

Neuropéptidos con efecto anabólico (orexígeno) son: a nivel periférico, la grelina y a nivel central, NPY, proteína relacionada con agouti (AGRP), galanina, opioides endógenos, hormona concentradora de melanina y orexinas. Los aminoácidos glutamato y acido aminobutírico también tienen efecto orexígeno. En conjunto, su efecto final es aumentar la cantidad de energía ingerida y almacenada.

Neuropéptidos con efecto catabólico son: el péptido derivado de la proopiomelanocortina, el CRH, la hormona estimuladora de la tirotropina, el péptido regulador de la transcripción de anfetamina y cocaína, los péptidos afines a glucagón y otras sustancias.

Las hormonas sexuales y los glucocorticoides juegan también un importante papel en la regulación a largo plazo del metabolismo.

Regulación por neurotransmisores

1. La noradrenalina (NA) produce aumento de la cantidad de alimento ingerido en una sola comida y especialmente de los hidratos de carbono. Este efecto es mediado por los α_2-receptores. Sabemos que el NPV interviene mediando en la inhibición de la conducta alimentaria; de ahí que se piense que la estimulación α_2-adrenérgica contrarresta dicha inhibición de la ingesta. En la región perifornical, la NA, actuando sobre los receptores ß, inhibe la ingesta sobre todo de proteínas. De cualquier forma se considera que la NA actúa más en el mantenimiento de la ingesta de carbohidratos que en la iniciación de la misma.

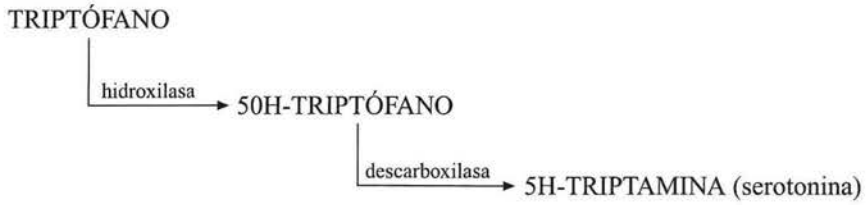
2. La dopamina está involucrada en la inhibición de la ingesta actuando especialmente en la región perifornical del hipotálamo lateral.

3. La serotonina y sustancias como la fenfluramina y fluoxetina, que estimulan la actividad serotoninérgica, inhiben la ingesta de hidratos de carbono actuando sobre el NPV. Este efecto negativo sobre la ingesta se manifiesta por disminución en la cantidad de comida ingerida, de la frecuencia y duración de la misma.

En definitiva, noradrenalina y serotonina actúan antagónicamente, a nivel hipotalámico, en el control de la ingesta de forma que la primera está implicada en el hambre y la segunda en la saciedad, siendo regulada, entre ambas, la ingestión de proteínas y carbohidratos.

Dadas las influencias que tiene el sistema serotoninérgico en el comportamiento alimentario en situaciones de estrés, interesa considerar otros aspectos de la serotonina.

La síntesis de serotonina en el SNC depende de la captación del triptófano, aminoácido precursor de la misma:



La captación de triptófano por el cerebro depende, fundamentalmente, de dos variables: a) nivel de triptófano en sangre y b) niveles de otros aminoácidos que compiten con el triptófano para atravesar la barrera hematoencefálica utilizando un medio de transporte común en el cerebro. En definitiva, depende de la relación entre triptófano y otros 5 aminoácidos neutros como son fenilalanina, leucina, isoleucina, tirosina y valina (5aa), de forma que cuanto mayor sea la relación Triptófano/5aa, mayor será la captación de triptófano, y viceversa. Dicha captación puede ser modificada, pues, por factores dietéticos que influyen en los niveles de triptófano en sangre y de otros aminoácidos.

A su vez, el nivel de estos 5aa depende de su mayor o menor captación por parte del músculo, efecto condicionado por la insulina.

La alimentación, más concretamente, la alimentación hidrocarbonada, influye indirectamente sobre la captación de triptófano, ya que al estimular la secreción de

insulina facilita la captación de los 5aa por parte del músculo con lo que la relación Triptófano/5aa aumenta y con ello la captación neuronal del triptófano (Figura 30A.2).

Pero la serotonina parece tener otro efecto sobre la selección de alimentos: aumenta la ingesta de proteínas, según se ha podido comprobar experimentalmente. Esto conduciría al incremento de aporte de 5aa, con el correspondiente descenso del índice triptófano/5aa, y disminución, por tanto, de la síntesis de serotonina y aumento de la ingesta de hidratos de carbono. De esta forma quedaría completado el circuito anterior (Figura 30.A.3).

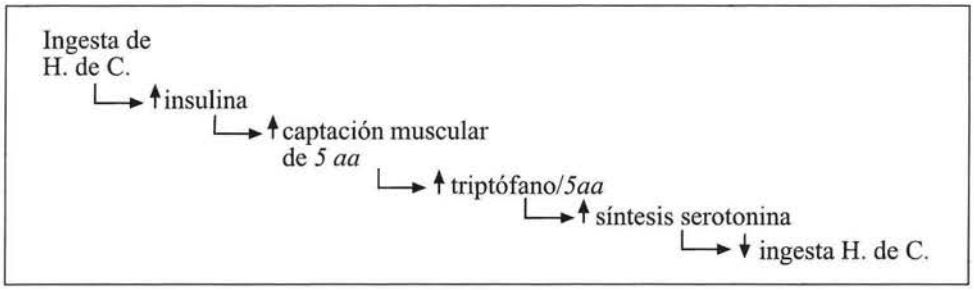


FIGURA 30 A.2.

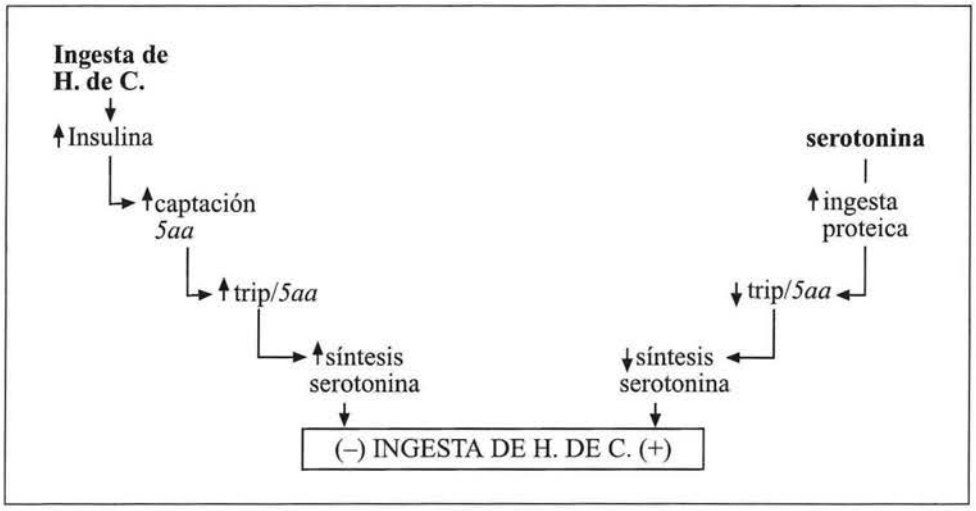


FIGURA 30 A.3.

Se cree que la serotonina ejerce una influencia inhibidora sobre la conducta alimentaria. Cuando se administra serotonina periférica o centralmente (en el NPV) se

observa una reducción del tamaño de la comida y una reducción de la tasa de ingesta. Pero no se observan cambios en la frecuencia de la comida; es decir, parece que la serotonina puede influir en la inducción de saciedad en lugar de supresión del hambre. En definitiva, parece que la serotonina lleva a cabo su efecto actuando sobre el NPV.

Algunos autores (Dunn, AJ y Welch, J., 1991) han demostrado experimentalmente que la aplicación de diversos estresores, como el choque eléctrico en una pata o el refrenamiento, puede aumentar la concentración de triptófano en el cerebro. Con la inyección intraperitoneal de endotoxinas o de IL-1 se obtiene el mismo resultado. En este efecto parece estar involucrado el SNS a través de receptores ß. Los autores concluyen que la activación del SNS es responsable del aumento de triptófano en el cerebro inducido por estrés al permitir el aumento de captación de dicho aminoácido que es necesario para mantener los niveles de serotonina, cuyo catabolismo aumenta en los animales estresados.

Regulación por neuropéptidos

1. CRH

Tiene un efecto anorexígeno no dependiente de las suprarrenales. Datos experimentales, realizados con la carpa dorada (Carassius Auratus), así lo prueban: la administración i.c.v de CRH produjo aumento de cortisol y disminución de la ingesta alimentaria y del contenido de NA y Dopamina hipotalámica dos horas después de la inyección. Este efecto fue revertido por pretratamiento con α-helical CRH; cuando se administró el CRH intraperitoneal, el cortisol aumentó pero no se produjo ningún efecto anorexígeno (De Pedro, N et al., 1997). Estudios recientes llevados a cabo con ratas (Hotta, M et al., 1999) sugieren que el receptor CRH-R1 media, al menos en parte, la inhibición de la ingesta alimentaria y el aumento de actividad locomotora inducidos por estrés emocional.

2. NPY

Es uno de los péptidos más abundantes en el SNC y periférico de los mamíferos. Sabemos que el NPY presenta una variedad de potentes efectos centrales y periféricos sobre la alimentación, la memoria, la presión arterial, la contractilidad cardíaca y las secreciones intestinales. El NPY estimula la ingesta: cuando es administrado en el NPV induce incremento de la ingesta especialmente de carbohidratos; este efecto desaparece cuando se bloquean los receptores α_2-adrenérgicos; el ayuno provoca la secreción de este neuropéptido, en tanto que comer lo disminuye. Se ha sugerido que el receptor involucrado en el efecto alimentario sería el receptor clonado Y5.

3. *Leptina*

La leptina es una proteína de 16-KDA secretada por los adipocitos. El gen que codifica la leptina, Ob, se expresa exclusivamente en el tejido adiposo. Su mutación conduce, en el ratón, al fenotipo Ob/Ob, que se manifiesta por una obesidad intensa; la administración exógena de leptina a este tipo de ratones produce una reducción significativa de la ingesta, con pérdida de peso y otros efectos como una mejora en la reproducción y en el estado endocrino. En humanos obesos no se ha encontrado ninguna mutación del gen Ob. La leptina se expresa en gran cantidad en el tejido adiposo retroperitoneal. La expresión del gen de la leptina en el tejido subcutáneo abdominal en humanos es mayor en sujetos obesos que en delgados, existiendo una correlación positiva entre leptina e índice de masa corporal (Considine, RV et al., 1995). Procesos infecciosos así como algunas citocinas relacionadas (TNF e IL-1) aumentan la síntesis de leptina, lo que puede conducir a anorexia y a pérdida del apetito en estados patológicos como el cáncer e infecciones.

La leptina es secretada en la sangre, donde circula unida a proteínas específicas que regulan su vida media y su actividad biológica, siendo responsable de la regulación de la masa grasa, a través de receptores de leptina en el hipotálamo. Estos receptores son miembros de la familia de receptores de la IL-6. La administración sistémica de leptina activa diversos núcleos en el hipotálamo ventrobasal como son los núcleos ventromedial, dorsomedial, premamilar y paraventricular (en su subdivisión parvicelular, que proyecta a núcleos preganglionares simpáticos y parasimpáticos) y tronco cerebral (subnúcleo parabraquial superolateral que contiene neuronas CCK y que proyecta al hipotálamo ventrobasal). Estudios experimentales con ratas han puesto de manifiesto que la microinyección de leptina en diferentes zonas del hipotálamo, como núcleo arqueado, hipotálamo ventromedial e hipotálamo lateral, origina disminución de la ingesta y de la ganancia de peso. En el cerebro humano, el estudio del material de autopsia de 17 personas delgadas, 14 obesas y 4 diabéticos no insulindependientes (Couce, ME et al., 1997) ha permitido localizar el receptor-Ob en diversas zonas como el plexo coroideo, el revestimiento ependimal, el hipotálamo (núcleos arqueado, supraquiasmático, mamilar, paraventricular, dorso-medial, supraóptico y posterior), el núcleo basal de Meynert, el núcleo olivar inferior y células de Purkinje del cerebelo. Otros estudios con ratas (Powis, JE et al., 1998) sugieren que las neuronas NPV pueden jugar un papel importante en el circuito neuronal central involucrado en las respuestas fisiológicas a la leptina.

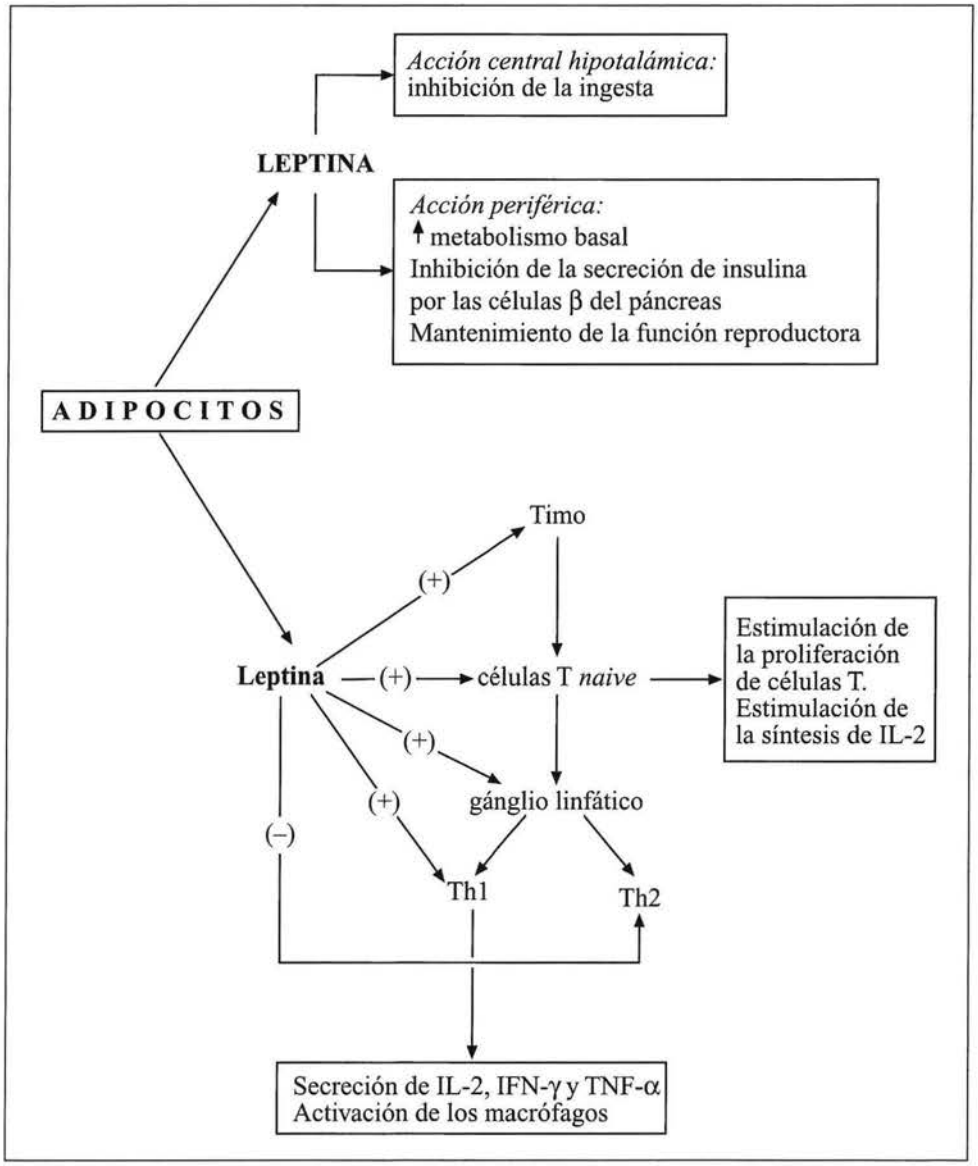


FIGURA 30 A.4. Esquema que resume los efectos centrales y periféricos de la leptina. Secretada por los adipocitos, actúa en el hipotálamo disminuyendo la ingesta alimentaria; a nivel periférico, incrementa el metabolismo basal, mantiene la función reproductora e inhibe la secreción de insulina por las células ß del páncreas. Asimismo, estimula la producción de células T *naive* por el timo, estimula la secreción de células T y la secreción de IL-2 tras la estimulación antígeno-específica y favorece la respuesta Th1 al mismo tiempo que inhibe la secreción de citocinas Th2 (Adaptado de Materese, G et al., 2002).

También se piensa que muchos de los efectos de la leptina en la ingesta de comida y gasto de energía son mediados centralmente por el NPY. El NPY aumentado en el hipotálamo de ratones Ob/Ob induce incremento de la ingesta, secreción de insulina y activación del sistema nervioso autónomo. La insulina aumenta los triglicéridos almacenados en las células grasas y estimula, por eso, la secreción de leptina. Se postula que esta hormona actúa sobre el apetito y la tasa metabólica por un mecanismo de inhibición de la expresión de NPY en el hipotálamo. Resumiendo, se considera al NPY como un mediador de la acción de la leptina, junto con el CRH y la histamina. Estudios con ratas muestran que la leptina puede regular el apetito en parte modulando la secreción de CRH en efecto mediado por un mecanismo adrenérgico. La administración intracerebral de CRH al ratón normal aumenta la expresión de ARNm de CRH a nivel cerebral con disminución de NPY. Por otra parte, en el ratón Ob/Ob existe menos histamina en el hipotálamo si bien aumenta tras administrar leptina al ratón. La histamina intrahipotalámica puede tener un papel en la mediación de los efectos de la leptina sobre la regulación del peso corporal.

La ingesta de alimentos estimula la leptina y disminuye durante el ayuno y en la diabetes mellitus. La insulina, los glucocorticoides y los estrógenos estimulan la síntesis de leptina, en tanto que las catecolaminas a través de los $ß_3$-receptores, los andrógenos y los ácidos grasos de cadena larga la inhiben.

En seres humanos los niveles de leptina correlacionan con la masa de grasa corporal y con el índice de masa corporal. La expresión genética de leptina es sexo-dependiente, siendo las mujeres las que tienen niveles superiores (una vez hechas las correcciones oportunas respecto a la masa de grasa corporal). La ausencia de leptina activa produce obesidad, alta ingestión alimentaria, hiperglicemia e hiperinsulinismo. La leptina se libera según un ritmo circadiano, siendo mayores los niveles durante la segunda parte de la noche.

Aumentan las pruebas que informan de que la leptina tiene acciones más amplias que las del control de la grasa del organismo, habiéndose sugerido acciones sobre las funciones autónoma, cardiovascular y endocrina. Así, la administración de leptina i.v produce aumento de NA y de la actividad simpática, que tienen un efecto termogénico a nivel del tejido adiposo pardo: la activación de los receptores $ß_1$ estimula la acción de la termogenina, proteína específica de las mitocondrias de la grasa parda, que en dichas organelas produce un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, con lo que la energía es derivada hacia la producción de calor. Estudios con ratas han mostrado que el aumento de catecolaminas inducido por la leptina es mediado por el hipotálamo ventromedial. Otros estudios experimentales han mostrado que la leptina también incrementa la actividad simpática en riñón y adrenales. En animales anestesiados, la administración

sistémica de leptina no aumenta la tensión arterial ni la frecuencia cardíaca (parece tener efectos adicionales para oponerse a la vasoconstricción mediada simpáticamente); también parece aumentar la sensibilidad de la insulina sistémica, incluso sin que exista pérdida de peso. Se ha especulado con la posibilidad de que alteraciones de la acción de la leptina puedan estar implicadas en los cambios simpáticos, cardiovasculares y renales asociados con la obesidad. En el tejido adiposo se ha documentado un efecto inhibidor de la leptina mediado por agonistas de receptor ß, de forma que la leptina inhibe su propia expresión vía sistema simpático y receptores $ß_3$ (Giacobino, JP et al., 1996).

Estudios experimentales con cultivos de células endoteliales de venas umbilicales humanas y endoteliales de la aorta porcina (Bouloumié, A et al., 1998) han mostrado que la leptina parece tener un efecto angiogénico. Así mismo, en células endoteliales de venas umbilicales humanas la leptina aumenta la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS). De esta forma el estrés oxidativo crónico en las células endoteliales, inducido por hiperleptinemia, puede activar el proceso de aterogénesis y contribuir a la patología vascular.

Leptina, eje HPA y sistema inmune

A. Eje HPA y leptina

Estudios recientes en animales y humanos han sugerido que la secreción de leptina está estrechamente unida a la función del eje HPA (según datos experimentales la leptina estaría involucrada en la maduración y función del eje neuroendocrino) y del sistema inmune, los cuales tienen una importancia crucial en el curso y resultado de la enfermedad crítica. En un estudio con pacientes que sufrían una sepsis aguda la determinación nocturna de leptina y cortisol en plasma no mostró aumento de leptina ni disminución de cortisol, como se observa en los sujetos sanos. Pero en los pacientes que sobrevivieron, los niveles de leptina eran triples con respecto a los no sobrevivientes. Estos datos sugieren que la leptina puede jugar algún papel en estados de estrés severo como representa la sepsis aguda.

Existen evidencias de que las acciones de la leptina en el cerebro son mediadas por el CRH o algún neuropéptido afín. Así, la expresión de c-fos (medida de activación neuronal) aumenta en el NPV en respuesta a la inyección i.c.v. de leptina; también induce la expresión de CRH-mRNA en dicho núcleo hipotalámico. La leptina produce despolarización de neuronas en el NPV de ratas, lo que sugiere que dichas neuronas pueden jugar un papel importante en el circuito neuronal central involucrado en la respuesta fisiológica a la leptina.

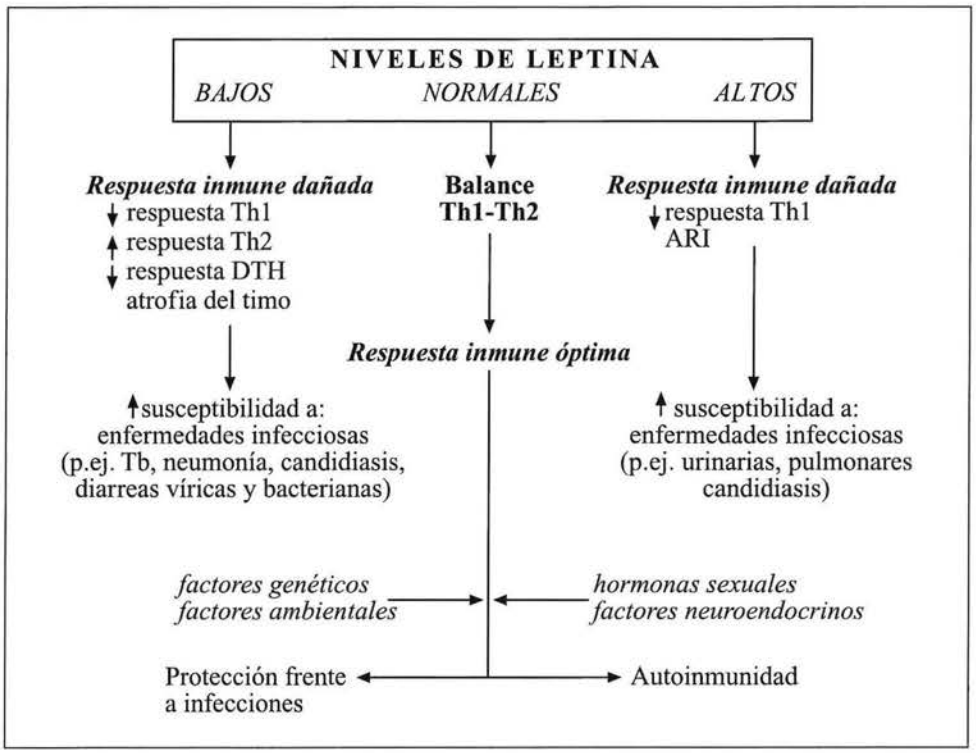


FIGURA 30 A.5. Esquema de la acción de la leptina en el balance entre susceptibilidad a la infección y susceptibilidad a la autoinmunidad. La disminución de los niveles de leptina reduce la inmunocompetencia con un incremento de la susceptibilidad a la infección. Los niveles normales de leptina contribuyen a proteger al organismo de los procesos infecciosos, si bien, junto a determinados factores, puede contribuir a la autoinmunidad. Finalmente, la hiperleptinemia puede resultar también en un aumento de la susceptibilidad a la infección, como ocurre con la hipoleptinemia. DTH = hipersensibilidad de tipo retardado. ARI = alteración de la respuesta inflamatoria (Modificado de Matarese, G et al., 2002).

Neuronas CRH contienen receptores de leptina. Estudios con ratas Wistar masculinas, a las que se inyectó i.c.v. leptina recombinante, pusieron de manifiesto un aumento de CRH dos horas después de su administración, disminuyendo la ingesta de comida en un 33.3%, aproximadamente. La administración simultánea del antagonista de CRH, CRH-α helical, atenuó los efectos anorexígenos de la leptina (Uehara, Y et al., 1998). En otro estudio experimental la administración conjunta de leptina y de un antagonista de receptor CRH (D-Phe-CRH12-41), en dosis bajas, no produjo efecto alguno sobre la ingesta alimentaria, siendo necesarias dosis mayores del antagonista del receptor, con lo que se redujo aquella en un 58% (Gardner, JD et al., 1998). Estos resultados implican al CRH como un

mediador importante del efecto anorexígeno de la leptina. La urocortina, neuropéptido afín al CRH es un supresor más potente del apetito que el CRH. Posiblemente los efectos de la leptina, mediados por el CRH o urocortina, pueden ser complementados por otros mediadores como la melanocortina que ha sido implicada también en la regulación del apetito.

Estudios realizados en pacientes con obesidad moderada y diabetes tipo II, sometidos a restricción energética durante períodos cortos y largos de tiempo, han puesto de manifiesto un descenso de los niveles de leptina al cuarto día de restricción energética, relacionado fundamentalmente con la ingesta de H. de C. Se ha sugerido, basándose en estos estudios, que la leptina tiene alguna acción en la saciedad a los hidratos de carbono (Jenkins, AB et al., 1997).

B. Sistema inmune y leptina

Respecto a la relación entre leptina y sistema inmune, estudios con roedores (Loffreda, S et al., 1998) han puesto de manifiesto que anormalidades genéticas de la leptina o de receptores revelaron un déficit de la función fagocitaria de los macrófagos y de la expresión de citocinas pro-inflamatorias, tanto *in vivo* como *in vitro*. La administración exógena de leptina reguló ambas alteraciones. Estos resultados ponen de manifiesto una importante función de la leptina: regulación de las respuestas inmunes inflamatorias que pueden proporcionar un mecanismo patogénico común que contribuye a algunas de las complicaciones mayores de la obesidad. Se ha informado, así mismo, que durante la inflamación la citocina que media la inducción de leptina es la IL-1ß (Faggioni, R et al., 1998). La leptina modula la respuesta inmune: a) estimulando la proliferación y activación de las células mononucleares periféricas y la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF-α) por los monocitos circulantes; b) poten-ciando la activación de los linfocitos a agentes mitógenos (fitohemaglutinina y concanavalina A); c) inhibiendo los linfocitos T de memoria; d) incrementando la producción de linfocitos B; y e) estimulando la producción de citocinas IL-2 e IFN-γ (citocinas tipo Th1) por los linfocitos.

La leptina en el estrés

La ACTH circulante y los glucocorticoides pueden modular la secreción de leptina. En un estudio realizado con ratas (Spinedi, E et al. 1997) se puso en evidencia que el aumento de concentración de ACTH plasmática y/o el déficit de glucocorticoides (GC) circulantes son responsables de la reducción del volumen total de la leptina, mientras que la disminución de la concentración de ACTH en

plasma permite un aumento de la secreción de leptina en sangre. En otro estudio experimental con ratones sometidos a un estrés de refrenamiento de dos horas, la administración previa de leptina bloqueó el aumento de ACTH y corticosterona existente normalmente bajo esta situación estresante (Heiman, ML et al., 1997). Estos datos, pues, apoyan fuertemente la existencia de un circuito cerrado, bidireccional, entre el eje HPA y el metabolismo del tejido adiposo e, incluso, pueden ser indicativos de la asociación de diferentes tipos de estrés con diversos fenotipos de obesidad.

Se ha informado también que una alimentación rica en grasas refuerza la respuesta del eje HPA al estrés en ratas adultas. En un reciente estudio (Trottier, G et al., 1998) en que se investigó si el aumento en la ingesta de grasas durante el amamantamiento podría tener consecuencias, más o menos duraderas, en la regulación del eje HPA de la descendencia, se ha demostrado que ese tipo de dieta materna, con el consiguiente incremento en la ingesta grasa por las crías a través de la leche, es un importante regulador de la sensibilidad del eje HPA al estrés en ratas neonatas y prepuberales. Durante la vida neonatal, la sensibilidad atenuada al estrés observada con una ingesta elevada de grasas, con los niveles incrementados resultantes de leptina, podrían proteger a los cachorros de una excesiva activación del eje HPA. Una vez desmarcados de la influencia materna en la alimentación, y de los niveles reducidos de leptina, se observa una respuesta reforzada del ACTH al estrés como en las ratas adultas alimentadas con dietas ricas en grasa. Debido a la relación inversa en los cachorros, entre los niveles plasmáticos de leptina y la respuesta del eje HPA, existe la posibilidad de que los efectos sobre la sensibilidad al estrés de la dieta rica en grasas estén mediados por cambios en la exposición a la leptina durante el desarrollo.

Otros estudios recientes han analizado la relación entre adrenalina y cortisol – hormonas de estrés – con la leptina:

1. Se sabe que en los roedores la secreción de leptina es regulada, entre otros, por los agonistas ß-adrenérgicos y los GC. Según un estudio realizado en humanos (Newcomer, MF et al., 1998) la administración de glucocorticoides a sujetos sanos, en dosis farmacológicas y durante un corto período de tiempo, da lugar al incremento, dosis-dependiente, de la concentración de leptina en plasma. (A un grupo de sujetos se les administró una dosis baja de cortisol – remedando la secreción de GC en una situación de estrés moderado – y a otro grupo, dosis cuatro veces superiores – que reproducen la secreción de GC en situaciones de estrés máximo –). Estos resultados indican un importante papel para los GC en la regulación a corto plazo de la secreción de leptina en humanos. Teniendo en cuenta estos hallazgos y partiendo del hecho del incremento que experimentan

los GC endógenos en situaciones de estrés y en algunos trastornos como la depresión mayor, se ha sugerido que el aumento de leptina inducido por GC puede contribuir a la anorexia y a la pérdida de peso durante el estrés y la depresión mayor.

Un estudio de Kain, ZN (1999) realizado con pacientes sometidos a cirugía abdominal (histerectomía total) y torácica (cirugía cardíaca) pone de manifiesto que el estrés quirúrgico produce un incremento de cortisol y una reducción paralela de la leptina y que estas alteraciones en la cirugía tienen lugar tempranamente (los mayores y menores niveles de cortisol y leptina, respectivamente, tuvieron lugar a las dos horas de la intervención). Se ha sugerido una posible relación en la neurobiología de estos dos sistemas que podría tener implicaciones importantes para la regulación de la respuesta neuroendocrina al estrés quirúrgico.

2. Otros estudios experimentales han puesto de manifiesto que la infusión de catecolaminas en cultivos de adipocitos produce una significativa reducción de la expresión del gen Ob. Una investigación llevada a cabo con trece sujetos obesos (Carulli, L et al., 1999) ha mostrado que la infusión de adrenalina, además de incrementar la tasa plasmática de adrenalina, de ácidos grasos libres, de la tasa cardíaca y de la presión sistólica, disminuye significativamente los niveles de leptina y del mRNAOb. Es decir, adrenalina y leptina pueden actuar durante el estrés metabólico y psicológico para regular el gasto de energía y la ingesta alimentaria.

Según estos datos, el estrés tendría efectos un tanto paradójicos sobre la leptina: por un lado, reducción de su tasa plasmática en efecto mediado por las catecolaminas y, por otro, un aumento significativo de dicha hormona, en efecto mediado por los glucocorticoides.

Un informe reciente señala que la mucosa gástrica también es una fuente de leptina y que la leptina gástrica contribuye a la regulación de los niveles séricos de leptina. Un estudio con ratas Sprague-Dawley macho de Konishi, N et al. (2006), en el que investigaron los efectos del estrés de inmersión de agua en los niveles séricos, gástricos y en tejido adiposo, muestra incrementos significativos de los niveles de leptina en suero y en tejido adiposo 9 horas y 3 horas después de iniciado el estrés, respectivamente; por el contrario, los niveles de leptina disminuyeron en el estómago al cabo de 9 horas de la aplicación del estrés. Estos resultados sugieren que un cambio en los niveles séricos de leptina puede ser asociado con la estimulación de su secreción por el estómago y de su producción por el tejido adiposo inducidos por el estrés y que la leptina puede ser regulada por los eventos estresantes.

4. Grelina

Es un péptido producido fundamentalmente en el estómago y, en menor proporción, en el intestino y otros órganos. Su mecanismo de acción es consecuencia de una interacción competitiva con la leptina en la regulación de la ingesta, junto a la estimulación de la expresión de ARNm y la síntesis de NPY y de AGRP. Su principal acción parece llevarse a cabo en las mismas neuronas del núcleo arcuato sobre las que actúa la leptina. Asakawa, A et al. (2001) han mostrado que la administración i.c.v. e intraperitoneal de grelina induce un efecto ansiogénico, sugiriendo un papel mediador de dicho neuropéptido en las respuestas neuroendocrina y conductual a los estresores y que el estómago puede, asimismo, jugar un importante papel, no solo en la regulación del apetito, si no en la regulación de la ansiedad.

5. Péptido relacionado con agouti (AGRP)

La proteína agouti es una proteína expresada por el ratón agouti obeso amarillo (mutante del ratón agouti), uno de los modelos monogénicos de obesidad más estudiados. Estos ratones mutantes expresan dicha proteína en los folículos pilosos y en otros tejidos, incluyendo el hipotálamo, debido a una mutación de su promotor génico. El resultado es una obesidad de aparición tardía que se asocia a hiperfagia y a una pigmentación amarilla del pelo. La proteína agouti es capaz de antagonizar la unión de la α-MSH al receptor de la melanocortina del pelo (receptor MC1) y a los receptores MC3 y MC4 localizados en el hipotálamo. De esta forma evita la acción anorexígena de esta hormona, estimulando el apetito. Se coexpresa junto con el NPY únicamente en el núcleo arcuato del hipotálamo. Tiene una potente acción estimulante del apetito y de la ganancia de peso corporal cuando se administra en el SNC. Antagoniza la acción anorexígena de la α-MSH tanto en los receptores MC3 como en los MC4 (MC, receptor de melanocortina).

6. Hormona concentradora de melanina (HCM)

Se sintetiza en el hipotálamo lateral y área perifornical donde su ARNm se expresa en situación de ayuno o por la deficiencia de leptina. Tiene una acción inhibidora del eje HP-tiroideo, por lo que se piensa que además de regular el apetito, disminuye el gasto de energía.

7. Orexinas

Producidas por neuronas situadas en el área lateral del hipotálamo implicada en la regulación del apetito. Se conocen dos tipos de orexinas: OA y OB, codificadas

por el mismo gen, que proceden de una preproorexina común. Se producen en neuronas independientes cuyas aferencias van destinadas a los núcleos arcuato y NPV del hipotálamo, al córtex, al tálamo, a los órganos circunventriculares, al sistema límbico y tallo cerebral. Se unen a receptores específicos acoplados a proteína G ampliamente distribuidos en el SNC. La mitad de las neuronas que producen orexinas expresan receptores para la leptina. La administración i.c.v. de orexina aumenta los niveles de corticosterona y el estrés de inmovilización incrementa el ARNm de orexina en el área hipotalámica lateral (Ida, T et al., 2000).

8. Colecistocinina (CCK)

La colecistocinina también ha sido involucrada en el control de la ingesta; estudios experimentales con ratas masculinas sugieren que el CCK-8 puede estar involucrado en la regulación de la ingesta de H. de C. pero no de las proteínas: la inyección intraperitoneal de CCK-8 inhibió la ingesta de H. de C., mientras que la inyección de un antagonista del receptor CCK-A facilitó la ingesta de los mismos.

9. Opioides

La intervención de los opioides en la conducta alimentaria se desprende de estudios experimentales (efectos sobre la ingesta de antagonistas, de agonistas, etc.). Los opioides actúan en el NPV aunque también sobre amígdala, n. accumbens y área tegmental ventral. Los receptores opioides implicados son, fundamentalmente los receptores k, aunque también m y d. El papel de los opioides es estimular la ingesta.

10. Galanina

La galanina es un neuropéptido colocalizado con la NA en terminales hipotalámicos. Experimentalmente se ha demostrado que este neuropéptido actúa sobre el NPV estimulando el hambre y la ingestión de alimentos de carácter graso.

11. Pro-opiomelanocortinas. Hormona melanocito estimulante (α-MSH)

Las melanocortinas son péptidos cuyo precursor es la proopiomelanocortina (POMC), que se expresa en las neuronas del núcleo arcuato. Estas neuronas proyectan al NPV donde se localizan los correspondientes receptores (MC3 y MC4). La α-MSH es la melanocortina endógena más implicada en el control de la ingesta y el peso corporal. La melanocortina parece jugar un importante papel en la anorexia inducida por estrés (Vergoni, AV et al., 2000). La AGRP se expresa

también en el núcleo arcuato y se considera que es necesario un adecuado balance entre la acción de la α-MSH y la AGRP para la regulación de la ingesta y del gasto energético. El efecto de la leptina parece realizarse, al menos en parte, a través de la activación de la melanocortina hipotalámica.

Un estudio de Kawashima, N et al. (2003) puso de manifiesto que la administración de un agonista del receptor MC4 en el núcleo dorsal del rafe (NDR) incrementaba el índice de encendido de las neuronas serotoninérgicas, mientras que en el *locus cerúleus* (LC) producía una disminución del encendido de las neuronas noradrenérgicas. La administración de AGRP, agonista inverso del receptor MC4 no produjo efecto alguno en el NDR en tanto que aumentaba el encendido de las neuronas noradrenérgicas del LC. Los autores sugieren que los ligandos del receptor MC4 regulan de forma diferencial los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico y que esta regulación del sistema neuronal monoaminérgico puede estar relacionada, al menos en parte, con la respuesta de ansiedad y/o conducta depresiva al estrés.

12. TRH

La hormona liberadora de tirotropina que tiene un efecto inhibidor de la ingesta de sólidos y líquidos.

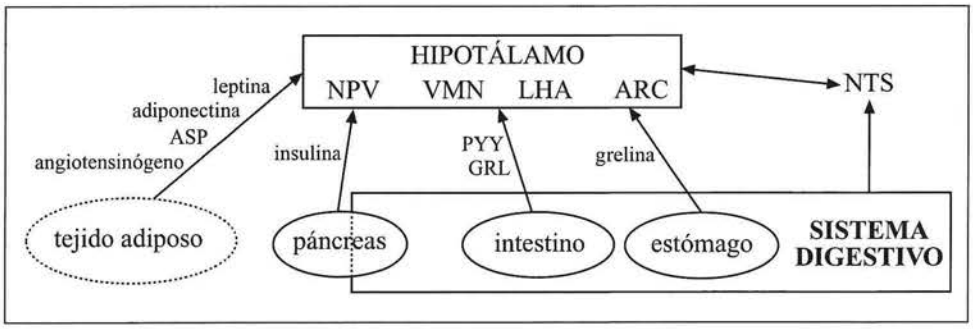


FIGURA 30 A.6. Aferencias al SNC reguladoras de la ingesta alimentaria. ASP = proteína sérica de 14kDa o proteína estimulante de la acetilación. La adipsina es su principal componente. *(La adipsina es una proteasa de serina cuya expresión es regulada por la insulina y los glucocorticoides).* NTS = núcleo del tracto solitario.

13. Transcriptor relacionado con cocaína y anfetaminas (CART)

Este péptido de 116 aminoácidos disminuye el consumo de comida y el peso corporal. Al igual que el POMC, se expresa principalmente en los núcleos

arqueado, paraventricular (NPV) y dorsomedial y en el área hipotalámica lateral; también se localiza en hipófisis y médula adrenal. No modifica el gasto de energía por lo que su acción parece ser exclusivamente inhibidora del apetito. Asimismo, activa el eje HPA e inhibe la secreción y el vaciado gástrico, incrementando la circulación de ácidos grasos.

Investigaciones de estos últimos años han relacionado el péptido CART con la respuesta de estrés y con el sistema de recompensa y de refuerzo a psicoestimulantes. A) Relación con la respuesta de estrés. En primer lugar, CART se expresa abundantemente en el NPV y en el *locus cerúleus* que constituyen, como sabemos, las principales fuentes de CRH y de noradrenalina, respectivamente. En segundo lugar, entre la actividad del eje HPA y el péptido CART parece existir una relación bidireccional: CART estimula la secreción de CRH, ACTH y glucocorticoides, mientras que el CRH y los glucocorticoides incrementan la actividad transcripcional del gen de CART. La adrenalectomía disminuye la expresión de CART en el hipotálamo. Por otra parte, se ha observado que el estrés modula la expresión de CART en el hipotálamo y en la amígdala de ratas. B) Respecto a su relación con el sistema de recompensa y refuerzo al consumo de psicoestimulantes, CART y mRNACART se han localizado en el área tegmento ventral y en el núcleo accumbens que, como sabemos, forman parte del sistema mesolímbico dopaminérgico. El vínculo entre CART y psicoestimulantes se ha establecido al demostrarse alteraciones del sistema CART en adictos a la cocaína. Por ello, CART puede ser un mediador en la interacción entre estrés y abuso de drogas (Koylu, EO et al., 2006; Jaworski, JN & Jones, DC, 2006; Vicentic, A & Jones, DC)).

TABLA 30.I
CONTRIBUCIÓN A LA REACCIÓN FISIOLÓGICA DE ESTRÉS DE ALGUNOS PÉPTIDOS IMPLICADOS EN LA INGESTA

	Respuesta al estrés	Efecto en la secreción de ACTH
AgRP	?	Aumento
Grelina	Activación	Aumento
MCH	Activación	Aumento
NPY	Activación	Aumento
Orexina	Activación	Aumento
α-MSH	Activación	Aumento
CART	?	Aumento
CCK	?	Aumento
CRH	Activación	Aumento
Leptina	Supresión o no cambio	Disminución/Incremento
PrRP	Activación	Aumento
TRH	?	¿Disminución?

14. Péptidos afines al glucagón (GLP)

Familia de neuropéptidos formado por el GLP1, GLP2 y la oxintomodulina, que son procesados en el hipotálamo y en el intestino.

15. Otras sustancias anorexígenas

La neurotensina (NT) que actúa sinérgicamente con la dopamina inhibiendo la ingesta. El PrRP (péptido liberador de prolactina), que se localiza en los núcleos cerebrales implicados en la regulación del apetito. El 90% de las neuronas que lo expresan contienen receptores de leptina. La expresión de su mRNA, que está reducido en el ayuno y en la obesidad, es regulado por la leptina. Las citocinas IL1ß, IL-6 y TNF-α han sido implicadas en los estados de anorexia y pérdida de peso que acompañan a infecciones graves, neoplasias o procesos inflamatorios.

Pulsiones alimentarias

Como tal, entendemos la ingesta compulsiva y, por tanto, incontrolable, que tiene lugar fuera de las comidas. El alimento se busca de forma imperiosa y se consume con gran rapidez.

Entre los factores que pueden provocar o facilitar este comportamiento hay que citar:

- el estrés
- el abandono del hábito tabáquico
- los regímenes desequilibrados
- las hormonas sexuales...

Este trastorno puede representar una adaptación del comportamiento ante situaciones conflictivas puntuales, pero puede hacerse patológico y duradero como ocurre en dos cuadros como son la bulimia y la compulsión para hidratos de carbono (*carbohydrate cravings*).

Tanto estudios experimentales con animales como estudios clínicos han puesto de manifiesto una relación entre un comportamiento alimentario de esta características y el estrés. Se ha argumentado que este efecto estaría mediado por la serotonina aunque, al parecer, también podrían intervenir los opioides.

Pulsiones alimentarias a hidratos de carbono

La pulsión a hidratos de carbono se caracteriza por un deseo imperioso de ingerir alimentos fundamentalmente hidrocarbonados, fuera de las horas normales de las comidas, que origina incremento de peso pero sin que existan vómitos voluntarios ni uso de laxantes o diuréticos.

Según parece, las compulsiones glucídicas ocurren en horas concretas para cada individuo y se concentran en períodos entre una y dos horas de duración; los sujetos tienen, por lo demás, una dieta normal que les aporta los nutrientes necesarios y las calorías adecuadas, aunque el exceso de calorías representadas por la sobreingesta hidrocarbonada se ha calculado que puede representar hasta un 30%.

En las pulsiones glucídicas parece intervenir la serotonina. Así, la administración de fármacos agonistas de la serotonina, como la fenfluramina (que estimula la liberación de dicho neurotransmisor en la hendidura sináptica e inhibe su recaptación), produce una disminución selectiva del consumo de alimentos ricos en hidratos de carbono, sin modificar la ingesta de alimentos proteicos. Otro hecho observado en este sentido es que los trastornos de humor ocasionados por el déficit o carencia de serotonina conducen, a menudo, a un incremento de la ingesta de hidratos de carbono lo que, a su vez, induce incremento de la síntesis de serotonina con la consecuente mejoría del humor. Este hecho puede constituirse en estímulo reforzante.

En definitiva, el comportamiento alimentario en situaciones de estrés se traduce por una conducta de carácter reforzante que se reproducirá en situaciones similares.

Estrés y conducta alimentaria

Se piensa que el estrés conduce a una ingesta excesiva. Los estudios de la relación entre estrés-ingesta han ensayado dos modelos: uno, basado en que todos los organismos expuestos a estrés aumentan la ingesta (este modelo ha sido probado en animales y con estresores físicos); y, un segundo modelo, probado en humanos con la aplicación de estresores psicológicos, que pone de manifiesto diferencias individuales en la vulnerabilidad a la ingesta inducida por estrés. Este modelo es el que ha recibido un apoyo más fuerte.

En humanos y animales se ha demostrado que el estrés que perturba la homeostasis fisiológica, conductual o ambas simultáneamente, induce modificaciones de la ingesta alimentaria que van desde la expresión de una alimentación inapropiada a fases temporales de anorexia, con menor frecuencia. Se cree que el sustrato cerebral implicado en la relación estrés/conducta alimentaria es

el hipotálamo: NPV, n. ventral mediano y área hipotalámica lateral. Respecto a los sistemas de neurotransmisión, la hiperfagia inducida por estrés precisa del sistema dopaminérgico, el haz noradrenérgico dorsal y opioides endógenos del SNC. La anorexia inducida por estrés parece depender de serotonina, noradrenalina y sistema CRH. Estudios con ratas (Spina, M et al., 1996) han puesto de manifiesto que bajas dosis de urocortina (péptido relacionado con el CRH y con alta afinidad por el receptor CRH2) administrada i.c.v. producen disminución de la ingesta lo mismo en situación de privación de comida como en situación de comida sin limitación. Estos datos sugieren que el urocortin puede ser un factor tipo CRH endógeno responsable, a nivel cerebral, de los efectos del estrés sobre el apetito.

En un estudio de laboratorio diseñado para comprobar el efecto del estrés en la ingesta, mujeres y hombres no fumadores y sanos fueron sometidos a la visión de una película de accidentes industriales y otra de un viaje agradable (Grunberg, EN et al., 1992). Las personas, durante la visión de las películas, tenían acceso a alimentos dulces, salados y bocadillos suaves. Los resultados fueron los siguientes:

- en varones, el estrés produjo disminución notable y significativo del consumo de alimentos;
- en mujeres, por el contrario, aumentó el consumo de alimentos, sobre todo de alimentos dulces y comidas más blandas (casi el doble bajo estrés que en condiciones de control).

Estos resultados sugieren que la relación estrés-ingesta está en relación, por un lado, con el tipo de comida disponible y, por otro, con el sexo del sujeto, aspecto que trataremos más adelante.

Algunos autores (Wing, RR et al., 1990), basándose en los resultados de un estudio experimental con sujetos obesos y con peso normal (consistente en una prueba de sobrecarga oral de glucosa en condiciones de reposo y de estrés psicológico que mostró que en los sujetos con peso normal, y respecto a los sujetos con obesidad, la respuesta a la glucosa estaba significativamente retrasada en las pruebas de estrés), han sugerido que la existencia, o no, de obesidad puede influir en la ingesta inducida por estrés, de tal forma que sólo en los sujetos con peso normal estaría reducida la ingesta en situaciones de estrés.

Estrés, sexo y conducta alimentaria

Además de las diferencias individuales, diversos estudios ponen de manifiesto diferencias sexuales en la relación entre estrés y conducta alimentaria. Una encuesta llevada a cabo con universitarios que incluía datos relativos a la existencia de bulimia

y de tolerancia al estrés mostró que las mujeres manifestaban significativamente mayor número de síntomas de bulimia y menor tolerancia al estrés que los hombres, especialmente en el primer año de su situación universitaria. Haciendo una valoración global, tanto para hombres como para mujeres mayor número de síntomas de bulimia se asociaron con niveles más bajos de tolerancia al estrés (Leal, L et al., 1995).

En otro estudio con 49 varones y 52 mujeres de edades comprendidas entre los 18 y los 34 años, se analizó la relación entre factores psicológicos y cambios en la ingesta alimentaria, durante el estrés (Weinstein, SE et al 1997). En mujeres, una puntuación alta en desinhibición correlacionó positivamente con ingesta superior a lo normal durante una experiencia estresante específica, y con el estrés en general, mientras que con altas puntuaciones en refrenamiento cognitivo no se encontró correlación. En hombres ni desinhibición ni restricción o refrenamiento cognitivo fueron asociados a estrés e ingesta. Entre las mujeres que manifestaron aumento de ingesta con el estrés y las que no, se encontraron también unas diferencias en la puntuación de desinhibición de alrededor del 80%. Se ha señalado que, en mujeres, la incapacidad para mantener el control de reglas o normas autoimpuestas respecto de la ingesta alimentaria es un importante factor en la relación entre estrés e ingesta.

Diversos estudios han mostrado en el sexo femenino otros aspectos en la relación estrés-ingesta alimentaria, tales como:

1. Mayor importancia del aspecto cualitativo sobre el cuantitativo de los eventos estresantes, según se ha puesto de manifiesto en estudios con adolescentes (Sharpe, TM et al., 1997).
2. Mayor tendencia a presentar una conducta alimentaria desordenada en situaciones de estrés crónico.
3. Mujeres con estrés que presentaron mayor grado de codependencia (vigilancia, necesidad de control) también evidenciaron síntomas de ingesta desordenada, sugiriendo que la codependencia puede ser un factor que medie la relación entre estrés excesivo y desarrollo de una conducta de ingesta desordenada (Meyer, DF et al., 1997).
4. Mujeres tratadas con anticonceptivos orales monofásicos con progestágenos y en período libres de dicho tratamiento mostraron, en condiciones de estrés, distinta respuesta de la insulina y de la relación triptófano/5aa al consumo de una comida normal: así, en el período libre de la píldora, se observó una disminución de insulina y de la relación triptófano/5aa antes y después de una comida normal, respecto del período de uso del anticonceptivo. La disminución de la relación triptófano/aminoácidos se acompañó de un empeoramiento del humor debido a la disminución de la síntesis de serotonina. Estos datos sugieren también que, durante el período libre de píldora anticonceptiva y en situaciones de estrés, la

disminución de la serotonina puede producir alteraciones de la conducta alimentaria (Tuiten, A et al., 1995).

Otros factores, como la estrategia de *coping* y el apoyo recibido durante la situación de estrés pueden condicionar también un trastorno alimentario. Así, en un estudio con 32 mujeres con trastornos de la ingesta del tipo de anorexia o de bulimia, el inicio de síntomas anoréxicos se asoció con una respuesta de evitación cognitiva, mientras que el inicio de síntomas bulímicos se asoció con rumiación cognitiva. Además, la respuesta de desamparo se relacionó con un aumento en la probabilidad de presentar un trastorno alimentario (Troop, NA et al., 1997).

Estudios experimentales en ratas han investigado el efecto del estrés en la conducta alimentaria y en la ingesta de sal si bien en este último caso se han observado resultados contradictorios.

- Ratas expuestas a un estrés agudo de refrenamiento presentaron una ingesta similar al grupo control, tanto en condiciones de ayuno como en condiciones normales. Cuando fueron sometidas a un estrés similar pero de carácter crónico presentaron un aumento de la ingesta de comida dulce; la administración de diazepam una hora antes de la prueba de estrés redujo la ingesta a niveles similares al grupo control (Ely, DR et al., 1997). Según estos datos el estrés crónico aumenta el apetito para alimentos dulces independientemente de la sensación de hambre.
- En ratas Wistar el estrés de inmovilización redujo el apetito de sal posiblemente como efecto secundario al déficit en la excreción renal de sodio y por tanto para mantener el equilibrio de sodio (Bensi, N et al., 1997). En ratones el estrés agudo de inmovilización solo o acompañado de deprivación de alimento durante 24 horas indujo un aumento entre 2.5 y 5 veces la ingesta de ClNa, respectivamente, sin afectar a la ingesta de agua. Este efecto disminuyó con la administración de naloxona y captopril; la aplicación de morfina incrementó la preferencia para dosis desagradables de solución salina (Kuta, CC et al., 1984). Estos datos sugieren que los opioides endógenos y la angiotensina II (AII) contribuyen a la ingesta de sal inducida por estrés.

Relación entre exposición a eventos traumáticos en la infancia y obesidad en la etapa adulta

La experiencia de eventos estresantes durante la niñez ha sido asociada con un riesgo mayor de obesidad en la etapa adulta, habiéndose relacionado con las secuelas psiocológicas del trauma. En un estudio reciente, Gunstad, J et al. (2006) han analizado si en circunstancias similares pero sin trastornos psicológicos

también aumenta el riesgo de obesidad. Para ello determinaron la exposición a eventos estresantes en la niñez y el índice de masa corporal (IMC) de 696 adultos sin antecedentes médicos y psiquiátricos significativos. Los resultados mostraron que el número total de estresores a temprana edad, la edad y el sexo estaban relacionados de manera significativa con el IMC. También se puso de manifiesto una diferencia entre hombres y mujeres de forma que sólo en los hombres, la intimidación/rechazo y el abuso emocional en la niñez se constituyeron en factores de predicción de obesidad en la vida adulta. Estos resultados sugieren que numerosos procesos pueden mediar en la relación entre estrés en la niñez y obesidad del adulto y que sus contribuciones relativas pueden diferir entre hombres y mujeres.

Consecuencias patológicas de la obesidad

La consecuencia lógica del mayor aporte de calorías es el sobrepeso u obesidad que, a su vez, constituye un factor de riesgo de diversas enfermedades que, indirectamente, forman parte de la patología por estrés.

Las complicaciones de la obesidad incluyen:

• Afecciones cardiovasculares (asociados especialmente a la obesidad de tipo androide, es decir, de predominio en el abdomen y parte superior del cuerpo): a) hipertensión arterial; b) cardiopatía isquémica; d) insuficiencia cardíaca; e) muerte súbita; e) accidentes cerebro-vasculares.

Los pacientes obesos son más susceptibles a la enfermedad trombótica asociada con el estrés. Un estudio experimental de Yamamoto, K et al. (2005) efectuado con ratones genéticamente obesos muestra que cuando eran sometidos a un estrés de inmovilización se producía un significativo incremento en plasma del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y del mRNA PAI-1 en las células endoteliales cardiovasculares, en los adipocitos del tejido adiposo y en las células del glomérulo renal. Asimismo, en los ratones obesos se observó un depósito de fibrina en el glomérulo renal dos horas después del estrés. Estos datos sugieren que la obesidad refuerza la inducción mediada por estrés de PAI-1 en sangre y tejidos, fenómeno que puede asociarse con un mayor riesgo de deposición de fibrina en el riñón.

• Afecciones respiratorias: a) alteraciones de la ventilación/perfusión; b) apnea del sueño: síndrome de Pickwick (hipoventilación alveolar e hipercapnia con insuficiencia cardíaca derecha).

• Afecciones metabólicas: a) hiperinsulinismo con insulinorresistencia. El hiperinsulinismo constituye un factor etiopatogénico de diabetes tipo II (junto a la herencia), de hiperlipemia tipo IV y de arteriosclerosis (por acción directa como factor de crecimiento o indirectamente por su acción sobre lípidos y ciertos factores de la coagulación); b) aumento de LDL; c) hiperuricemia.

• Sobre aparato locomotor: favorece y produce el empeoramiento de afecciones articulares, tanto degenerativas como inflamatorias, especialmente en las articulaciones que soportan peso, como caderas, rodillas, tobillos y columna lumbar.

• Afecciones hepatobiliares: a) esteatosis hepática; b) litiasis biliar.

• Cáncer: mayor frecuencia de cáncer de próstata y colorrectal, en varones, y de mamas y aparato genital, en mujeres.

• Además, hay que significar el aumento de riesgo quirúrgico que supone la obesidad, así como las posibles repercusiones psíquicas (desprecio de la propia imagen en obesos emocionalmente inestables) y en la vida social.

Trastornos del comportamiento alimentario

I. Anorexia nerviosa y bulimia

La anorexia nerviosa y la bulimia son trastornos del comportamiento alimentario especialmente frecuentes entre la población femenina adolescente cuya incidencia ha aumentado en los últimos años. Parece existir un amplio consenso en considerar las influencias socioculturales como factores fundamentales en su génesis, constituyendo una patología propia de la cultura occidental. Acontecimientos vitales de índole familiar, escolar, laboral, etc. pueden actuar como factores desencadenantes o precipitantes de estas dos enfermedades. El inicio del anorexia es precedido a menudo por un acontecimiento traumático severo o estrés emocional, como la muerte de un ser querido o el abuso sexual, durante la etapa prepuberal o puberal y es acompañada generalmente por otras dificultades emocionales. Existe una frecuente comorbididad psiquiátrica en estos pacientes. Así, en el caso de la anorexia parece existir una relación con trastornos de tipo afectivo, obsesivo-compulsivo, estados de ansiedad y trastornos de la personalidad, mientras que en los bulímicos predominan la depresión, los trastornos de personalidad y las conductas relacionadas con el descontrol de impulsos, como abuso de sustancias.

Un estudio reciente de Rojo, L et al. (2006) pone de manifiesto que el estrés crónico está fuertemente asociado con el inicio de los trastornos de la alimentación y que la comorbididad psiquiátrica es un factor que media parcialmente en dicha asociación.

Estudios de laboratorio (Levine, MD, et al., 1997) no han encontrado diferencias en la ingesta alimentaria entre mujeres normales y bulímicas, de forma que en estas últimas no aumentaba la ingesta al ser expuestas a la situación de estrés experimental; incluso la respuesta a la ingesta de hidratos de carbono aumentó en ambos grupos de mujeres. Estos datos sugieren que las mujeres con síntomas bulímicos no son vulnerables a la ingesta alimentaria en respuesta al estrés, si bien se especula con la posibilidad de que las condiciones experimentales de carácter estresante no sean las adecuadas para detectar diferencias en la conducta alimentaria.

Algunos autores (Troop, NA, et al., 1998) que han estudiado a pacientes con anorexia y bulimia indican que las mujeres afectadas presentan unas habilidades de *coping* menos eficaces que las mujeres sin trastorno de la ingesta. En un estudio con 33 mujeres afectas de anorexia nerviosa y bulimia encontraron que éstas tenían mayores probabilidades de presentar una respuesta de evitación o de rumiación cognitiva y de minimizar sus problemas.

Otros investigadores (Gross, MJ et al., 1994) han estudiado la reactividad del CRH (valorada por el cortisol en saliva) en pacientes del sexo femenino con anorexia sometidas a una prueba de estrés psicológico (tarea intelectual en que el rendimiento máximo era imposible de conseguir al ser perturbados por ruidos altos) y han encontrado una respuesta de cortisol salivar significativamente mayor que controles sanos (pacientes con peso normal y con bajo peso). Estos datos sugieren que en la anorexia nerviosa existiría una hiperreactividad del eje HPA en respuesta al estrés. Wechselblatt, T et al. (2000) proponen que mujeres con una personalidad caracterizada por sumisión o complacencia y perfeccionismo, que son educadas y animadas por su familia para sustituir sus propias necesidades por las de otros tienen mayor riesgo de anorexia nerviosa durante períodos de estrés.

II. Trastornos alimentarios no específicos

Este grupo de trastornos alimentarios no específicos incluye una serie de trastornos de la conducta alimentaria que no cumplen con los criterios de diagnóstico de anorexia o bulimia. Entre ellos destacan el síndrome del comedor nocturno y el trastorno por atracón.

A. Síndrome del comedor nocturno

El síndrome del comedor nocturno fue descrito por primera vez en pacientes obesos por Albert Stunkard, Profesor de Psiquiatría de la Universidad de Pensilvania, que observó en algunos pacientes anorexia matutina, una ingesta compulsiva por la noche y trastornos del sueño (insomnio). También comprobó que este síndrome se agravaba durante los períodos de mayor estrés, de forma que al disminuir estos se reducía la sensación de hambre y, con ello, la ingesta nocturna. También observó que este síndrome estaba asociado con una pobre pérdida de peso e incluso con reacciones adversas a programas de pérdida de peso como depresión y ansiedad. A Las personas con este trastorno alimentario apenas come de día y por la noche llega a ingerir hasta el 70% de las calorías de su dieta. No se debe confundir con la ingesta nocturna de los insomnes que comen porque no pueden dormir ya que en este caso el trastorno alimentario es secundario al trastorno del sueño, mientras que el comedor nocturno se despierta y levanta de la cama para comer de forma compulsiva o bulímica. En definitiva, se trata de un trastorno que afecta también a hombres y que se caracteriza por anorexia matutina, ingesta compulsiva nocturna e insomnio. En su etiopatogenia se han involucrado factores genéticos asociados a factores psicológicos, ambientales o sociales. Se ha informado de historia de abusos en la infancia en estos pacientes así como de ingesta en respuesta a la ira, a la tristeza, a la soledad, a las preocupaciones y encontrarse disgustado (Morse, SA et al., 2006). Desde el punto de vista neuroendocrino se han descrito alteraciones del ritmo circadiano: atenuación del incremento nocturno de melatonina y de leptina e incremento de la secreción diurna de cortisol (Birketvedt, GS et al., 1991). Un estudio posterior pone de manifiesto que los pacientes comedores nocturnos presentan una alteración del eje HPA con respuesta atenuada del ACTH y del cortisol al CRH. Gluck, ME et al. (2004), que estudiaron un grupo de 22 mujeres obesas (11 con el síndrome de comedor nocturno), muestran mayores niveles de cortisol por la mañana y en respuesta a una prueba de estrés de frío en las pacientes con el síndrome y concluyen que en el mismo existe una hiperactividad del eje HPA relacionado con la obesidad abdominal que persiste después de la adopción de medidas terapéuticas, lo que sugiere que el cortisol puede ser un factor primario en este trastorno. No obstante, la aplicación de técnicas de control de estrés, como la relajación, ha mostrado resultados positivos en el control de los síntomas de un grupo de pacientes con síndrome de comedor nocturno. Pawlow, LA et al. (2003) sometieron a 20 pacientes y a un grupo de control a un programa de entrenamiento en relajación. Los resultados mostraron que 20 minutos de sesión daban lugar a la disminución del estrés, de la ansiedad y del cortisol salival inmediatamente después de cada sesión. Al cabo de una semana los pacientes presentaron menos estrés, ansiedad, depresión e ira y, sobre todo, una mayor apreciación de hambre antes del mediodía y menor por la tarde-noche con disminución de la ingesta

nocturna. Para los autores estos datos apoyan el papel del estrés y de la ansiedad en el síndrome del comedor nocturno y sugiere que la práctica de la relajación puede ser un importante elemento para el tratamiento de este síndrome.

B. Trastorno por atracón

Este trastorno, que afecta tanto a mujeres como a hombres con obesidad en muchos casos, se caracteriza por atracones recurrentes realizados en soledad y asociados a la sensación de falta de control, gran rapidez de la ingesta, sentirse desagradablemente saciado, alimentarse sin sensación de hambre y sentimiento de culpabilidad tras estos episodios. Carecen de conductas compensatorias de los atracones que se refleja por un peso fluctuante, pero con frecuencia superior al normal. Para Kuehnel, RM & Wadden, TA (1004), las características fundamentales de las personas con este trastorno son: 1. Desinhibición dietética. 2. Excesiva inquietud por la figura y la delgadez. 3. Incapacidad para interpretar las sensaciones viscerales de hambre y saciedad.4. Tendencia a sobrealimentarse en respuesta a emociones negativas e interacciones sociales. Los criterios diagnósticos, según el DSM-IV son: a) Episodios recurrentes de atracones; b) Los episodios de atracón se asocian a tres o más de los siguientes síntomas: 1) ingesta mucho más rápida de lo normal; 2) comer hasta sentirse desagradablemente lleno; 3) ingesta de grandes cantidades de comida pese a no tener hambre; 4) comer a solas para esconder la voracidad; 5) sentirse a disgusto con uno mismo, con depresión o culpable después del atracón; c) Los atracones tienen lugar un promedio de al menos dos días a la semana durante seis meses; y d) El atracón no se asocia a estrategias compensatorias inadecuadas (como purgas, ayuno, ejercicio físico intenso) y no aparecen sólo en el transcurso de una anorexia nerviosa o de una bulimia. Desde el punto de vista psicológico suelen presentar trastornos afectivos, de la personalidad, de ansiedad o de pánico y presentan con frecuencia otros comportamientos impulsivos como las compras compulsivas. Su comportamiento se ve agravado por depresión y baja autoestima. Suelen tender a consumir drogas. Mientras en algunos casos se desencadenan por estados de ánimo disfórico, depresión o ansiedad, en otros lo único que existe es una sensación de tensión emocional.

B. ESTRÉS Y ALCOHOL

Las razones por las que la gente ingiere alcohol quedan reflejadas en el modelo médico biopsicosocial, según el cual existen tendencias biológicas (genéticas), razones psicológicas (como enfrentarse al estrés) e influencias ambientales (sociales).

Estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que el alcohol es, por si mismo, un tóxico celular que puede causar muerte celular y afectar a la diferenciación y proliferación celular, tanto de células diferenciadas como de células neuronales en desarrollo. Han sido señalados diversos factores implicados en estos efectos: a) la excitotoxicidad; b) la apoptosis; c) el estrés oxidativo y d) el acetaldehído, metabolito del etanol. Respecto a la excitotoxicidad, el consumo crónico de alcohol produce una hipersensibilización del receptor NMDA para el glutamato, lo que se traduce por un aumento de la acción excitatoria del glutamato en la abstinencia. La sobreexcitación de los citados receptores conduce a una masiva acumulación de calcio en el interior de la células y, eventualmente, a la muerte celular. La apoptosis podría tener lugar en las neuronas del cerebro en desarrollo, lo que se relaciona con el síndrome alcohólico fetal y los efectos del consumo de alcohol durante el embarazo. El estrés oxidativo en el alcoholismo crónico sería el resultado de un incremento de radicales libres que pueden causar daño neuronal y la disminución paralela de la concentración de antioxidantes; todo ello como consecuencia del metabolismo del etanol. Finalmente, el acetaldehído podría mediar algunos de los efectos neurotóxicos del alcohol posiblemente a través de la metabolización del alcohol en el cerebro por el sistema de la catalasa ya que el acetaldehído producido periféricamente atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica.

Efectos del alcohol

El alcohol tiene, cuando se ingiere a bajas dosis, dos efectos conocidos desde muy antiguo:

1. Efecto ansiolítico (que actúa como refuerzo negativo: es decir, alivia los síntomas de la abstinencia).

Se produce por acción del alcohol sobre: A) Los receptores $GABA_A$. A este nivel potencia los efectos del GABA, incrementando el flujo de iones cloro en las neuronas, aumentando el umbral excitatorio de las membranas y produciendo unos efectos ansiolíticos que son más rápidos que los generados por la mayoría de los tranquilizantes. B) También produce efecto ansiolítico al reducir la recaptación de

adenosina cerebral, lo que se traduce por una potenciación de sus efectos y, con ello, de la inhibición de diversos circuitos en el sistema nervioso central (la adenosina se encuentra presente, sobre todo, en corteza cerebral, tálamo, sustancia gris periacueductal y médula espinal).

2. Efecto moderadamente euforizante (que actúa como refuerzo positivo).

Este efecto estimulante del alcohol se ha relacionado con el incremento de la liberación de la dopamina en el ATV y en el núcleo accumbens, lo que, a su vez, induce un refuerzo positivo. También produce depresión de las vías neuronales que inhiben la conducta, lo que se manifiesta por la realización de actividades que en condiciones normales no se harían.

El refuerzo positivo resulta, como se señala al comienzo del capítulo, de la activación de neuronas dopaminérgicas del ATV. El alcohol produce aumento de la activación dopaminérgica en dicha localización y de la liberación de la misma en el núcleo accumbens.

El consumo de alcohol a corto plazo deprime la función cerebral al incrementar la neurotransmisión inhibitoria (por aumento del efecto inhibidor del receptor $GABA_A$ en corteza cerebral y médula espinal así como por incrementar la función de los receptores de glicina y de la actividad de neuromoduladores inhibitorios como la adenosina) y reducir la neurotransmisión inhibitoria (la exposición aguda a concentraciones tóxicas del alcohol inhibe la actividad del ácido glutámico, neurotransmisor excitatorio del cerebro por excelencia).

El consumo de alcohol a largo plazo invierte las alteraciones neuroquímicas, de tal forma que el incremento de función del receptor $GABA_A$ y la disminución del receptor glutamatérgico propios de la ingesta de alcohol a corto plazo se traduce en disminución de la función GABAérgica por muerte neuronal en el giro dentado del hipocampo y de la expresión de la subunidad α_1 del receptor $GABA_A$ en el hipocampo y área tegmento ventral y en aumento de la actividad excitatoria glutamatérgica en el núcleo central de la amígdala. También el consumo prolongado de alcohol podría modificar la actividad de los componentes del sistema cannabinoide endógeno. *[El sistema cannabinoide de neurotransmisión se compone de dos ligandos, la anandamida (AEA) y el 2-araquidonil glicerol (2-AG) que se unen específicamente a dos receptores: el CB1, localizado en el sistema nervioso central y el CB2, localizado especialmente en las células del sistema inmune; ambos receptores están acoplados a proteínas G. Se piensa que este sistema está implicado en la función motora, el aprendizaje y memoria, la antinocicepción, el control de las emociones, el desarrollo neuronal y la regulación de diversos procesos inmunológicos].*

El consumo de alcohol incrementa la síntesis y liberación de AEA y 2-AG lo que origina la disminución del número y funcionalidad de los receptores CB1. Estudios recientes sugieren la implicación del receptor CB1 en el circuito neuronal que regula las propiedades reforzantes del alcohol.

Vulnerabilidad biológica a la dependencia alcohólica

Los sistemas opioide endógeno y serotoninérgico han sido estudiados como posibles indicadores de vulnerabilidad biológica a la dependencia alcohólica

A. Sistema opioide endógeno y alcohol

El alcohol interactúa con los opioides endógenos, los cuales tienen un importante papel en las propiedades de refuerzo y, con ello, de adicción al alcohol. La activación de receptores μ y δ tiene efectos "reforzantes" a través de la activación del sistema mesolímbico dopaminérgico (la activación de receptores μ estimula la actividad de neuronas dopaminérgicas en terminales del sistema mesolímbico por desinhibición de neuronas inhibitorias espinosas medias GABAérgicas); la activación de los receptores κ origina disforia. Desde el punto de vista neuroquímico estos efectos contrarios se deben al aumento o disminución de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens.

Algunos estudios indican que el alcohol interfiere mecanismos opioides que están estrechamente vinculados con la transmisión dopaminérgica en la vía mesolímbica. Pero también hay mucha información de los efectos directos, agudos o crónicos, del alcohol en las propiedades de unión de los receptores opioides así como en la modulación de la síntesis y secreción de péptidos opioides; por ejemplo, se ha sugerido un aumento de la liberación de ß-endorfina. Experimentalmente, bajas dosis de morfina aumentan el consumo de alcohol en roedores y primates, mientras que dosis más altas producen el efecto opuesto. Recíprocamente, naloxona y naltrexona, que se unen de forma selectiva a receptores opioides, comportándose como antagonistas puros de los mismos ($\mu > \delta > \kappa$), disminuyen el consumo de alcohol en diversas condiciones experimentales. La administración de antagonistas selectivos de receptores μ y δ muestra resultados similares.

Investigaciones llevadas a cabo con modelos genéticos de animales con alta predilección por el alcohol apoyan el punto de vista de que la ingesta de alcohol depende de la actividad del sistema de refuerzo opioide endógeno y que el consumo de alcohol puede servir para compensar déficit inherentes en este sistema. Ha sido propuesta la hipótesis de que el refuerzo resulta de la activación

de receptores opioides μ en el tegmento ventral del tronco cerebral y/o receptores δ en el núcleo accumbens. Estas dos áreas constituyen un blanco de la ß-endorfina endógena. Se sugiere que el alcohol interfiere, directa o indirectamente, con esta vía de recompensa o gratificación.

Los datos experimentales concuerdan con los datos clínicos obtenidos con el empleo de antagonistas de los opioides en la prevención de las recaídas del alcoholismo.

Estudios con sujetos con y sin historia familiar de alcoholismo (alto y bajo riesgo, respectivamente) han mostrado que los sujetos con alto riesgo presentan niveles basales más bajos de ß-endorfina en plasma, respecto de los sujetos con bajo riesgo, aun cuando la liberación de dicho opioide, después de la exposición a etanol, era más pronunciada (Gianoulakis, C et al., 1996). En ratones con y sin preferencia natural por el alcohol se han encontrado niveles de ß-endorfina opuestos a los encontrados en humanos (es decir, niveles basales mayores en los primeros con respecto a los segundos) si bien los ratones con preferencia al alcohol presentan una liberación más pronunciada de ß-endorfina hipotalámica que los segundos al ingerir alcohol. En definitiva, aunque el patrón basal es diferente en los dos modelos, el alcohol refuerza la actividad de la ß-endorfina hipotalámica en ambos.

El estudio de la distribución y densidad de los receptores en el cerebro de animales con preferencia por etanol ha puesto de manifiesto mayor densidad de receptores δ que los que eluden el alcohol; ratas con tendencias similares expresaron mayor número de receptores m que ratas sin dicha tendencia. De esta forma, en animales con alta preferencia por alcohol la liberación aumentada de ß-endorfina que sigue a la experiencia de alcohol se asocia con densidad aumentada de receptores δ y μ en regiones del SNC importantes para el refuerzo, pudiendo actuar recíprocamente con el sistema dopaminérgico para promover el refuerzo de alcohol, llevando al consumo excesivo y al alcoholismo.

B. Serotonina y alcohol

Se ha considerado que una disfunción de la transmisión serotoninérgica puede guardar, así mismo, una cierta relación con la vulnerabilidad biológica a la dependencia alcohólica, según se deduce de estudios del metabolismo de la serotonina cerebral realizados en humanos y primates no humanos. En macacos Rhesus que habían sido sometidos al estrés de separación paternal después del nacimiento, bajas concentraciones de serotonina en L.C.R se acompañaron de mayor agresividad y menor sensibilidad a la intoxicación inducida por alcohol. En primates adultos no humanos que sufrieron estrés a edades tempranas, se encontró

que diversas variables que indicaban una baja tasa de renovación serotoninérgica estaban asociadas a patrones conductuales similares a los que predisponen al inicio temprano de alcoholismo en humanos (Heinz, A et al., 1998). En la ingesta aguda se encuentra aumentada la transmisión serotoninérgica; en la ingestión crónica, por el contrario disminuye posiblemente por aumento de la recaptación de serotonina. En estos efectos parecen estar implicados los receptores de serotonina $5HT_3$.

Un estudio reciente con estudiantes universitarios ha mostrado un efecto interactivo del polimorfismo 5-HTTLPR en el gen del transportador de la serotonina y de los eventos estresantes en el consumo de alcohol y de drogas (Covault, J et al. 2006). Los autores obtuvieron los datos del consumo diario de alcohol y drogas así como de los eventos negativos ocurridos durante el año anterior y determinaron los genotipos 5-HTTLPR en un grupo de 295 universitarios. Los resultados pusieron de manifiesto que los individuos homocigotos para el alelo S que experimentaron múltiples eventos negativos durante el año anterior informaron de: a) un mayor y más frecuente consumo de bebidas alcohólicas; b) de un mayor propósito deliberado de ingerir bebidas; y c) del consumo de drogas no debidamente prescritas. En los homocigotos para el alelo L, la ingestión de bebidas y el uso de drogas no resultó afectada por los eventos negativos y, finalmente, en los heterocigotos los resultados fueron intermedios respecto a los homocigotos. Estos datos son concluyentes con el hecho de que el alelo S de la región promotora del gen transportador de serotonina (5-HTTLPR) se asocia con un mayor consumo de alcohol y de drogas en individuos que han sufrido eventos estresantes de carácter negativo; dicho de otra forma, los portadores del alelo S parecen tener un mayor riesgo de comportamientos adversos en respuesta al estrés. (*En humanos, el gen que codifica para el transportador de serotonina se denomina SLC6A4 y se encuentra localizado en el cromosoma 17q12.2. Este gen presenta un gran polimorfismo con variaciones alélicas y repercusión sobre la transcripción, la expresión de la proteína transportadora y la regulación de la misma. Se han descrito tres tipos de polimorfismo del gen transportador de 5-HT: uno conocido como 5HTTLPR está caracterizado por variaciones de longitud de una secuencia repetitiva que contiene entre 20 y 23 pares de bases en el extremo 5'; otro lo constituye el 5HTTVNTR consistente en un número variable de repeticiones contiguas en el segundo intrón; y un tercero que corresponde a la variación de un solo nucleótido en una región no traducida en el extremo 3'. El polimorfismo 5HTTLPR confiere una actividad transcripcional diferencial que es alelodependiente, estando determinada por sus dos variantes alélicas: L o larga y S o corta. El alelo S ha sido asociado con una mayor susceptibilidad para presentar trastornos del afecto, personalidad con rasgos ansiosos y aumento en la respuesta condicionada al miedo. En sujetos portadores del alelo S se ha encontrado una menor disponibilidad del transportador de serotonina en el rafe mesencefálico así como una mayor reactividad de la amígdala ante estímulos afectivos*).

C. Alcohol y otros sistemas de neurotransmisión

El alcohol actúa, además, sobre otros sistemas de neurotransmisión, como los receptores NMDA del glutamato: la ingestión aguda de alcohol produce disminución de la activación del receptor NMDA, mientras que la ingestión crónica la incrementa. También activa el sistema Noradrenérgico, tanto en el sujeto sano como en el alcohólico. Esto ha sido demostrado en el SNC, según se deduce del incremento de la metoxi-hidroxi-feniletilenglicol (MPHG), producto resultante del metabolismo de las catecolaminas a nivel cerebral.

La abstinencia de alcohol también se acompaña de hiperactividad del sistema nervioso simpático, con síntomas periféricos como temblores, sudores, aumento de la tensión arterial y ansiedad; incluso se ha constatado el incremento de MHPG en el L.C.R. Esto puede tener como consecuencia que en unos casos se mantenga la ingesta y que en otros se facilite la recaída o el aumento en el consumo del alcohol.

Aspectos genéticos del alcoholismo

Numerosas evidencias científicas avalan la importancia de los factores genéticos en el alcoholismo. Estudios epidemiológicos de pares de hermanos y en familias con problemas de dependencia alcohólica han demostrado que el alcoholismo es un trastorno hereditable.

El alcoholismo resulta de modificaciones en los circuitos cerebrales que regulan el sistema de recompensa. Factores implicados en el mismo pueden ser variantes alélicas de genes relacionados con el funcionamiento de los neurotransmisores implicados en estos circuitos neuronales. Por otro lado, el tiempo en que permanece el alcohol en el organismo puede influir en la vulnerabilidad al alcoholismo; de esta forma, una actividad baja de alguna de las enzimas que intervienen en la degradación del alcohol a consecuencia de un polimorfismo genético puede llevar a una eliminación más lenta del alcohol, lo que prolongaría su actuación. Así pues, la existencia de variaciones alélicas de genes implicados, por ejemplo, en el metabolismo del alcohol podrían explicar, al menos en parte, la susceptibilidad a generar una conducta adictiva al alcohol.

Los genes implicados en la degradación del alcohol y los relacionados con los efectos producidos por el mismo en el organismo han sido objeto de análisis en el estudio de los factores genéticos implicados en el alcoholismo.

Alteraciones estructurales y funcionales en el alcoholismo

Estudios *post-mortem* han puesto de manifiesto la disminución de la masa encefálica. Entre las estructuras cerebrales más significativamente afectadas por el alcohol figuran el lóbulo frontal, según evidencian estudios de TAC o RMN; el hipocampo y, finalmente, el cerebelo. También se han observado alteraciones en el tálamo, cuerpo calloso y cuerpos mamilares. La atrofia cerebral inducida por el alcohol puede revertir al menos parcialmente con la abstinencia, lo que sugiere que la pérdida podría estar relacionada fundamentalmente con las conexiones axonales y dendríticas y células de glía en que la regeneración es posible. No obstante, el grado de atrofia cerebral no parece correlacionar con los déficit encontrados en las exploraciones neuropsicológicas.

Diversos estudios han mostrado que los alcohólicos presentan déficit funcionales relacionados con el lóbulo frontal. Así, se han señalado deficiencias para formar o identificar conceptos abstractos, verbales o no verbales; pensamiento rígido y poco flexible; deficiencias en la solución de problemas y en la generación de planes y alternativas de conducta y, por último, disminución de la fluidez verbal con distractibilidad atencional. Las alteraciones funcionales del lóbulol frontal han sido evaluadas mediante técnicas de PET y SPECT que han permitido constatar la existencia de hipometabolismo frontomedial e hipoperfusión en los lóbulos frontales con compromiso prefrontal y orbitofrontal. Dichas alteraciones han sido relacionadas con el rendimiento neuropsicológico de los alcohólicos en diversas pruebas correlacionando con la presencia de déficit incluso en ausencia de alteraciones anatómicas evaluadas con RMN o TAC. Han sido señaladas diferencias respecto al hipometabolismo frontal entre los alcohólicos de tipo 1 y 2 de tal forma que los alcohólicos de inicio precoz se caracterizarían por hipoperfusión frontal izquierda, en tanto que en los de inicio tardío sería más característica la hipoperfusión frontal bilateral.

Otros hallazgos funcionales hallados son alteraciones de la actividad eléctrica de la corteza cerebral, habiéndose descrito alteraciones en la amplitud y latencia de diversos potenciales evocados. Algunas alteraciones son reversibles con la abstinencia pero otras persisten en el tiempo pudiendo encontrarse también en hijos de alcohólicos no bebedores, como la onda P 300, que es una onda neuroeléctrica que se registra tras la presentación de un estímulo que debe ser evaluado por el sujeto y discriminado en alguna dimensión o cualidad; dicha onda se registra en torno a los 300 milisegundos posteriores al estímulo.

Alteraciones mnésicas, disminución de la capacidad de aprendizaje, y el deterioro de las capacidades visuoperceptivas y de ejecución motora completarían el cuadro de alteraciones neuropsicológicas asociadas al consumo de alcohol.

Alcohol y volumen del hipocampo

El hipocampo parece ser una estructura especialmente sensible a los efectos del alcohol, tanto desde el punto de vista estructural como funcional, como tras su administración aguda o crónica. Algunos autores señalan una disminución del volumen hipocampal en los alcohólicos crónicos. Bengochea, O & Gonzalo, LM (1990) estudiaron el giro dentado y el área CA1 de un grupo de alcohólicos crónicos de diversas edades y encontraron pérdida neuronal en el hipocampo pero únicamente en los sujetos de edad inferior a los 45 años. Harding, AJ et al. (1997) encuentran disminución del volumen del hipocampo sin afectación del número de neuronas. Korbo, L (1999) tampoco encuentra pérdida neuronal pero sí, en cambio, de células de glia, especialmente, astrocitos y oligodendrocitos y, en menor grado, de microglia. Otros autores que compararon el volumen hipocampal de adolescentes y adultos jóvenes con trastorno por abuso de alcohol muestran una reducción del hipocampo derecho e izquierdo de los sujetos con abuso de alcohol y una correlación positiva con la edad de inicio y negativa con la duración del trastorno por abuso de alcohol (De Bellis, MD et al., 2000).

No se han encontrado diferencias significativas en el volumen del hipocampo entre hombres y mujeres alcohólicos si bien se ha informado de que la reducción del volumen hipocampal es proporcional a la disminución del volumen del cerebro (Agartz, I et al., 1999). No obstante, estudios de Bleich, S et al. (2003) ponen de manifiesto una disminución del volumen del hipocampo en mujeres alcohólicas pero sólo en las portadoras del genotipo ApoE4 (*El genotipo ApoE4, como sabemos, está relacionado con enfermedades neurodegenerativas*). Asimismo, las mujeres alcohólicas con dicho genotipo presentaban un volumen del hipocampo menor que las mujeres de control. En los varones alcohólicos no se encontró ninguna diferencia en el volumen del hipocampo entre los que presentaban la ApoE4 y los que no. Los autores sugieren una predisposición genética, determinada por la existencia de ApoE4, para la atrofia cerebral relacionada con el alcohol en mujeres.

Alcoholismo y neuroadaptación

Sabemos que el organismo trata de mantener de forma permanente la homeostasis del medio interno. El uso de sustancias adictivas pone en marcha múltiples sistemas fisiológicos que tratan de compensar los cambios inducidos por dichas sustancias. Este proceso de homeostasis que también es responsable de conducir a la tolerancia y a las manifestaciones del síndrome de abstinencia en las diferentes adicciones, actualmente es conocido con el término *neuroadaptación*.

En el alcoholismo crónico este mecanismo se desarrolla a la par en vías excitatorias e inhibitorias neurales, cuyos neurotransmisores y receptores desempañen un papel primordial, y en diversas áreas cerebrales que participan en el sistema de recompensa.

Con la ingesta crónica de alcohol, los cambios en la neurotransmisión y número de receptores que tienen lugar tratan de conseguir una neuroadaptación o nueva homeostasis. Es decir, la presencia continuada de alcohol lleva a un estado de "tolerancia o neuroadaptación". En estos cambios participan los sistemas glutamatérgico, GABAérgicos y dopaminérgicos así como los opiáceos y serotoninérgicos que tratan de mantener sus efectos de recompensa.

1. Sistema gabaérgico. El alcohol estimula los receptores de GABA incrementando sus efectos inhibitorios y dando lugar a una relajación inicial seguida de intoxicación y anestesia. La ingesta crónica de alcohol disminuye el número de receptores GABAérgicos presentes en la membrana celular, en particular la subunidad α-1. Incluso se ha demostrado la producción de nuevas moléculas de tipo $GABA_A$ que responden con menor intensidad al alcohol. Durante la fase de abstinencia se produce un incremento del número y efectividad del GABA y cambios en la función de los receptores, con la consecuente generación de síntomas derivados de este sistema.

2. Glutamato. El alcohol inhibe los receptores NMDA, que parecen ser los más sensibles al alcohol. El cerebro responde aumentando el número de receptores de este tipo a través de la expresión génica ejercida en el núcleo de las neuronas. Durante la abstinencia, el aumento de receptores conduce a las manifestaciones sintomáticas correspondientes a este sistema como son crisis convulsivas, alucinaciones, temblor, hiperactividad simpática, hipertensión, confusión y disforia.

La activación celular se lleva a cabo a través de dos tipos de receptores: ionotrópicos y metabotrópicos. Con la estimulación de los primeros se abren canales de K^+, Ca^{2+}, Na^+, etc. Los receptores NMDA pertenecen a este segundo tipo. La estimulación de receptores metabotrópicos desencadena la activación del segundo mensajero (AMPc) y de proteincinasa A, generándose el CREB (proteína de elementos de unión), lo que inicia cambios, a veces perdurables, en la expresión génica de la célula, que incluye a los mismos receptores. La activación de estos receptores ocurre principalmente en el núcleo accumbens y en el área tegmental ventral, lo que origina la liberación de dopamina con su efecto de recompensa. La exposición crónica al alcohol induce un aumento de actividad de la enzima tirosina hidroxilasa en estas estructuras como lo evidencian los cambios en la cantidad de dopamina liberada por dicho estímulo.

El etanol facilita la acción del GABA a través del receptor $GABA_A$; pero también tiene un potente efecto en el receptor glutamatérgico de tipo NMDA, inhibiendo su funcionamiento a través de un complejo alostérico que resulta en una disminución del influjo de Na^+ y de Ca^{2+} a través del ionóforo de la membrana. La exposición crónica al alcohol supone un incremento en la cantidad de receptores de Ca^{2+} dependientes del voltaje que tratan de compensar los efectos inhibitorios inducidos por el alcohol. En la fase de abstinencia aumenta el número de canales de calcio y de receptores NMDA en el tejido cerebral y el número y expresión de receptores de tipo $GABA_A$. Estos cambios son responsables del aumento generalizado de la excitabilidad neuronal que se observa en la clínica durante el síndrome de abstinencia.

En el alcoholismo crónico se producen cambios en el núcleo accumbens, principalmente, lo que ha conducido a considerarlo como el centro de la recompensa para dicho tóxico y otras drogas. Las proyecciones de dicho núcleo alcanzan a la amígdala y a la corteza frontal. La amígdala, por su parte, se relaciona directamente con otras estructuras cerebrales que controlan las emociones (ver Capítulo 3) y desempeña un importante papel en la modulación del estrés y del estado de ánimo. Por otro lado, la corteza frontal integra la información sensitiva adquirida a través del gusto y el olfato, entre otras, permitiendo la asociación entre la información obtenida y los mecanismos de recompensa que, conjuntamente, son los responsables de las manifestaciones que tienen lugar durante las fases de abstinencia y avidez (*craving*). De forma paralela se producen cambios en otros tipos de neurotransmisores y receptores que se activan durante la ingesta de alcohol. Así, por ejemplo, la activación específica de receptores de serotonina influye en el consumo de alcohol ($5HT_1$), en el síndrome de abstinencia ($5HT_2$) y en la liberación de dopamina ($5HT_3$). La estimulación de receptores de opiáceos endógenos, principalmente en vías del núcleo accumbens, contribuye al refuerzo de consumo de alcohol, probablemente por su interacción con la liberación de dopamina y el efecto placentero que produce.

Modelos de neuroadaptación

Para tratar de explicar el *craving* o avidez han surgido diversas hipótesis.

A. Hipótesis glutamatérgica. La liberación excesiva de glutamato es letal para ciertos tipos de neuronas. Sus efectos asociados con la ingesta de alcohol se relacionan con la somnolencia producida y sus efectos excitatorios deshinhibidores en el síndrome de abstinencia. La liberación de glutamato en la abstinencia es responsable de la excitación y de las crisis convulsivas.
B. Hipótesis serotoninérgica. En efecto mediado por el *locus cerúleus*, que recibe proyecciones serotoninérgicas. Las proyecciones de dicho núcleo son

difusas e incluyen el hipocampo y los núcleos de la base. Las neuronas del LC modulan la ingesta de alcohol a través de un incremento de la motivación.
C. Hipótesis opiácea. La estimulación de los receptores opiáceos, propia de la ingesta crónica de alcohol, ejerce una acción indirecta en los circuitos de recompensa activándose los mecanismos de refuerzo o de recompensa a través del núcleo accumbens.
D. Hipótesis dopaminérgica. Las principales funciones de la dopamina en la ingesta de alcohol son la regulación de la motivación del individuo y la mediación en el reforzamiento del consumo; es decir, implica el estado de recompensa durante la ingesta crónica.

En definitiva, los cambios experimentados en los neurotransmisores y receptores en el tejido cerebral como consecuencia de la ingesta crónica de alcohol se han denominado neuroadaptación. El alcohol estimula los sistemas de recompensa y, tras un período de exposición continuada al alcohol, los receptores de dopamina, de glutamato y opiáceos sufren una autorregulación a la baja en respuesta a la estimulación de carácter repetitivo. Durante la fase de abstinencia y de *craving* estos neurotransmisores y receptores se autorregulan al alza como consecuencia de la falta de estimulación. Un mayor número de receptores o su mayor sensibilidad son los responsables de las manifestaciones observadas durante la fase de abstinencia.

Interacción alcohol-estrés

Se distinguen dos tipos de alcohólicos: tipo 1 y tipo 2. Los primeros se caracterizan por el inicio tardío, la dependencia de factores medioambientales, por padecer conflicto de evitación, sufrir más tensión y ansiedad y no presentar una conducta antisocial. Este tipo de alcohólicos parecen tener menos desarrollado el sistema dopaminérgico. Los alcohólicos de tipo 2 se caracterizan por un inicio temprano (adolescencia), son más impulsivos e intrépidos, asumen riesgos (buscan novedades), muestran conducta asocial y criminal y son más dependientes de factores genéticos. Ya hemos dejado constancia anteriormente que en el alcoholismo está disminuido el volumen del hipocampo. Laakso, MP et al. (2000) han estudiado el volumen del hipocampo en los dos tipos de alcoholismo mostrando una disminución significativa del volumen del hipocampo derecho respecto de controles normales aun cuando la reducción era menor en los alcohólicos de tipo 1. Los autores sugieren que la alteración en el alcoholismo de tipo 2 puede ser debida a otros factores adquiridos acumulados a los relacionados con el abuso, como una personalidad psicopatológica primaria. Otras alteraciones neurobiológicas descritas son disminución de la perfusión sanguínea en la región frontal superior izquierda en el alcoholismo de inicio temprano y disminución uniforme de la perfusión en la región frontal superior izquierda y derecha, si bien

ambos grupos muestran un modelo casi idéntico de alteraciones neuropsicológicas relacionadas principalmente con la función del lóbulo frontal y la memoria no verbal. (Demir, B et al., 2002). Por último, datos de otro estudio de Demir, B et al. (2002) evidencian una disminución de la actividad de la monoaminooxidasa (MAO) plaquetaria en ambos tipos de alcoholismo, especialmente en el tipo 1.

Han sido propuestos diversos modelos para explicar la relación estrés/alcohol; sin embargo, los múltiples factores que parecen contribuir al control de la ingesta de alcohol hacen poco probable que un sólo modelo pueda ser aplicado para la ingestión de alcohol y en todas las condiciones. Parecen más razonables modelos acordes al consumo de alcohol bajo determinadas condiciones o bien para poblaciones específicas. Así, los bebedores difieren en las razones para beber pero, generalmente, lo hacen para disminuir la ansiedad/el estrés aunque en los bebedores sociales no parece existir correlación estrés-ingesta de alcohol. En líneas generales, y sobre la base de estudios preclínicos (Pohorecky, LA 1990) y clínicos (Levenson, RW et al., 1987) podemos apoyar el argumento de que uno de los principales factores que motivan el consumo de alcohol es disminuir el estrés al actuar como agente ansiolítico. Asimismo, en situaciones de estrés se observa un consumo aumentado de alcohol. De esta forma, la interacción entre alcohol y estrés puede modular los niveles de consumo de alcohol, el deseo de beber y las recaídas. Para Matsuzawa, S y Suzuki, T (2003) el estrés psicológico puede ser un factor importante en el desarrollo del efecto de recompensa del alcohol y que puede potenciar el mecanismo de recompensa. Los receptores 5-HT_3 y D_1 y D_2 parecen estar implicados en el mecanismo de recompensa del etanol por estrés.

Un estudio realizado con 781 bebedores escogidos al azar, mostró que tanto los motivos sociales como el *coping* fueron más importantes para los varones que para las mujeres en el consumo de alcohol y que los adultos jóvenes mostraban la asociación más fuerte entre bebida y estrategia de *coping* frente al estrés (Abbey, A et al., 1993).

Estrés laboral y abuso de alcohol

Un factor estresante de primer orden lo constituye el entorno laboral. Se considera que los trabajos de alto estrés, en general, originan un aumento del riesgo de desarrollar trastornos cardiovasculares, psiquiátricos y abuso de sustancias. Diversos estudios han evaluado la relación entre estrés laboral y abuso de alcohol. Parker, DA & Farner, GC (1988), en un estudio con empleados del área metropolitana de Detroit muestran que diversos factores como la presión en el trabajo, derivada de la competencia y de la urgencia en el tiempo, trabajos poco complejo pero relacionados con el manejo de datos y con personas, así

como la sensación de estar estresado en el trabajo, están relacionadas con el consumo de alcohol. Kawakami, N et al. (1993), en un estudio con 2.581 empleados de una empresa de computadoras, encuentran que, en los hombres, los tiempos suplementarios de jornada laboral y la ausencia de recompensa inherente al trabajo y, en las mujeres, la incertidumbre en el futuro laboral, eran los principales factores laborales relacionados con la ingesta de alcohol; un hallazgo adicional fue que los efectos del estrés laboral en el consumo de alcohol no fue mediado por síntomas depresivos. Farid, BT et al. (1994) muestran que entre los factores de riesgo laboral relacionados con la dependencia al alcohol de pacientes con afectación hepática figuró la insatisfacción profesional. Un estudio prospectivo que investigó la relación estrés ocupacional/riesgo de abuso de alcohol, utilizando el modelo de estrés laboral de Karasek de demandas/control, ha mostrado que los trabajadores con altas demandas psicológicas/bajo control tenían una probabilidad 27 veces mayor de presentar abuso de alcohol que los trabajadores con bajo estrés, mientras que los trabajadores con altas demandas físicas/bajo control tenían un riesgo tan sólo 3 veces mayor. Estos resultados sólo fueron aplicables al sexo masculino, ya que, según parece, en las mujeres el estrés laboral se expresa con otras manifestaciones psicopatológicas, como la depresión (Crum, RM et al., 1995). Un estudio transversal con una cohorte de trabajadores franceses demostró que en hombres, la baja capacidad de decisión se asoció con el consumo de alcohol, mientras que en mujeres se asoció con bajos niveles de apoyo social (Niedhammer, I et al. 1998). Puls, W et al. (1998), en un estudio transversal, muestran una asociación entre el consumo de alcohol y un desequilibrio entre el esfuerzo requerido en el trabajo y la recompensa (modelo de estrés laboral de Siegrist). Hemmingsson, T & Lundberg, I (1998), en un estudio con trabajadores jóvenes, obtienen resultados opuestos a otros estudios relativos a la relación entre estrés laboral, según el modelo clásico de Kasasek, al constatar que tareas pasivas (es decir, con poca exigencia y poco control) junto con un escaso apoyo social relacionaron con el alcoholismo. Estos resultados sugieren que los trabajadores jóvenes pueden responder a un ambiente laboral con bajas demandas aumentando el consumo de alcohol. Grunberg, L et al. (1999) encuentran que la ingesta de alcohol estaba relacionada con altos niveles de estrés pero únicamente en los que consideraban el consumo de alcohol como una forma de escapismo. Ragland, DR et al. (2000), en un estudio con conductores ponen de manifiesto que los trabajadores que experimentaban mayor frecuencia autoinformada de estresores laborales y que percibían con mayor intensidad los estresores del trabajo tenían mayor probabilidad de ingerir alcohol. San Jose, B et al. (2000) evaluaron la asociación entre condiciones adversas en el trabajo, ingesta de alcohol y abstinencia. El estudio, de carácter transversal, estaba incluido en el marco de una encuesta poblacional general llevada a cabo en Eindhoven (Países Bajos), con un total de 7.533 personas. Los que respondieron sufrir condiciones de trabajo adversas tenían las mismas

probabilidades de ser bebedores como de ser abstemios. Sin embargo, los bebedores de ambos sexos que manifestaron padecer condiciones de trabajo físicas de carácter peligroso, tenían una mayor probabilidad de ser bebedores importantes hasta llegar a la borrachera, extremo este aplicable únicamente a los hombres. Asimismo, los que manifestaron altas demandas en su trabajo también tenían mayor probabilidad de ingerir cantidades importantes de alcohol. Los autores concluyen que circunstancias laborales estresantes, como condiciones de trabajo adversas, se asocian con altos niveles de consumo de alcohol, tanto en hombres como en mujeres. Ehman, WE & Bennett, JB (2002), que evaluaron la influencia de las condiciones de trabajo y de las circunstancias personales en el hábito tabáquico de dos empresas con un total de 1.866 trabajadores, llegan a la conclusión de que la relación entre riesgo laboral y problemas con el alcohol podrían ser explicados por determinados factores personales, en particular por estilos irregulares de comportamiento. Head, J et al. (2004), en un estudio prospectivo evaluaron si un ambiente psicosocial estresante constituye un factor de predicción de dependencia alcohólica. Los autores determinaron la dependencia al alcohol mediante el cuestionario CAGE de los participantes en el estudio Whitehall II de funcionarios civiles británicos y las condiciones psicosociales laborales fueron evaluadas mediante los modelos de demandas/control/apoyo social y esfuerzo/recompensa. Los resultados de una encuesta realizada a empleados del sector público finlandés por Kouvonen, A et al. (2005) muestran que un alto grado de tensión en el trabajo y un alto desequilibrio esfuerzo-recompensa considerado globalmente, no estaban asociados a una ingesta importante de alcohol, si bien algunos componentes de ambos modelos de estrés laboral si lo mostraban aunque variaba en relación con el género, con la edad y con el puesto de trabajo; los autores concluyen que las condiciones estresantes del trabajo no se asocian constantemente con una ingesta importante de alcohol. Otras investigaciones hacen notar que altos niveles de molestias diarias en el trabajo (por ejemplo, compañeros que no colaboran o dificultades diarias para el aparcamiento) también estaban asociados con mayor ingesta de alcohol (Takeshina, T et al. 1998).

Diversos estudios han centrado de forma específica su atención en la relación entre estrés y consumo del alcohol en mujeres. El interés de tales análisis proviene de que las mujeres pueden ser más susceptible que los hombres a algunos de los efectos lesivos sobre la salud del alcohol (Lex, BW et al.,1991). Aunque se ha informado de que las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de iniciarse en el abuso del alcohol en relación con eventos estresantes, una revisión efectuada por Allan, CA & Cooke, DJ (1985) no encuentra ninguna relación específica de género entre abuso de alcohol y estrés, si bien los autores notaron un mayor predominio de eventos de vida estresantes, como divorcio o muerte de un ser querido, en particular entre mujeres de mediana edad que desarrollaron con

posterioridad dependencia al alcohol. Sin embargo, otras investigaciones han encontrado en mujeres una importante relación entre el estilo de coping y el consumo de alcohol relacionado con el estrés. En dichos estudios, las mujeres que utilizaron estrategias de coping centradas en el problema como por ejemplo, adoptar medidas específicas para eliminar o dirigir la fuente de estrés consumieron menos alcohol durante los periodo estresantes de su vida que las mujeres que utilizaron estrategias de coping centradas en la emoción o que simplemente sirvieron para mitigar las emociones negativas inmediatas en lugar de centrarse en el problema (Breslin, FC et al. 1995). Roxburgh, S (1998), que analizó las diferencia de género en el consumo de alcohol inducido por estrés laboral en 994 empleados de ambos sexos, obtiene los siguientes resultados: los que manifestaron una actividad laboral de alta complejidad, consumían significativamente menos alcohol que aquellos con actividad laboral de baja complejidad, sin diferencias de género. Sin embargo, dos diferencias de género fueron encontradas: las demandas del trabajo no influyeron en el consumo de alcohol de los hombres, pero si aumentaron de manera perceptible la ingesta en mujeres; y a la inversa, la nocividad del trabajo no tuvo efecto alguno en el consumo de las mujeres, pero si incrementó sensiblemente el de los hombres.

El Prof. Alonso-Fernández distingue ocho tipos de trabajos que por sus características y el sufrimiento que conllevan se pueden considerar como factores de riesgo para el consumo de alcohol:

1. Trabajos relacionados con la industria y el comercio de las bebidas alcohólicas (incluye a los fabricantes, a los vendedores, a los distribuidores, etc.).
2. Trabajos que implican un desarraigo frecuente o periódico, es decir, trabajos que requieren la ausencia más o menos prolongada del trabajador de su entorno familiar (incluye los trabajadores de la mar, conductores profesionales, viajantes de comercio y pilotos).
3. Trabajos duros poco estimados y mal retribuidos (es el caso de los obreros no cualificados).
4. Profesionales sanitarios.
5. Trabajos que suponen un alto riesgo (mineros, bomberos, trabajadores de centrales nucleares e industrias tóxicas, policías, entre otros).
6. Trabajos monótonos, repetitivos, poco estimulantes.
7. Trabajo a turnos y nocturno.
8. Trabajos penosos y con exposición a altas temperaturas (industria metalúrgica, altos hornos y minería). En estos trabajos pueden concurrir factores señalados en otros apartados, como la falta de cualificación profesional, salario bajo, peligrosidad y condiciones ambientales adversas.

CRH, NPY y dependencia al alcohol

A. CRH

Sabemos que el CRH tiene un efecto ansiogénico y, por el contrario, el NPY tiene propiedades ansiolíticas. Una de las principales razones para el consumo de alcohol es disminuir el estrés puesto que el alcohol actúa de hecho como agente ansiolítico, atenuando los efectos conductuales y bioquímicos del estrés. Y, por otro lado, el estrés incrementa el consumo de alcohol (Abbey, A et al., 1993; Bowers, WJ et al., 1997). De esto se infiere que la interacción entre estrés y alcohol puede modular los niveles de consumo de alcohol, el deseo de beber y las recaídas. De otra parte, el CRH es el principal neuropéptido implicado en la respuesta de estrés y el NPY se opone a las acciones del CRH tras el estrés por lo que tendría un cierto efecto antiestrés.

Diversos estudios experimentales ponen de manifiesto que la administración aguda de alcohol incrementa los niveles de ACTH y de corticosterona, acción que resulta bloqueada con anticuerpos específicos a CRH (Rivier, C et al., 1984) y que la administración crónica de alcohol incrementa la expresión génica de CRH en el NPV. Por ello, el eje HPA permanece activado durante la exposición crónica al alcohol aunque puede tener lugar la habituación (Rivier, C, 1996). Por otra parte, la actividad del eje HPA puede verse influida por la exposición a etanol durante la etapa embrionaria de forma que la descendencia puede mostrar disminución de la sensibilidad a diversos estímulos en la madurez. (Rivier, C, 1996).

El papel del CRH en el consumo de alcohol ha sido objeto de análisis por Olive, MF et al. (2003), que han puesto de manifiesto un excesivo consumo de alcohol en ratones desprovistos del gen que codifica el CRH. Los autores concluyen que la deficiencia de CRH puede conducir a un excesivo consumo de alcohol reduciendo la sensibilidad al estímulo locomotor y los efectos reforzantes del alcohol. Ya anteriormente, Bell, SM et al. (1998) observaron que la administración a ratas de CRH por vía i.c.v origina la disminución del consumo de alcohol, efecto atribuido a la acción inespecífica del alcohol sobre la ingesta. Se ha sugerido que el sistema CRH modula los efectos comportamentales asociados a la abstinencia de alcohol dado que durante la misma aumentan los niveles de CRH en amígdala y *estría terminalis*, con retorno a los niveles basales al reiniciar la ingesta de alcohol (Olive, MF et al., 2003).

La amígdala juega un papel en las relaciones entre estrés, CRH y abuso de alcohol. El alcohol y el CRH realzan la neurotransmisión GABAérgica en el núcleo central de la amígdala. Datos de un estudio reciente realizado con ratones ponen de

manifiesto que los receptores CRH-1 median los efectos del alcohol en la transmisión GABAérgica en la amígdala (Nie, Z et al., 2004).

Estudios de Sillaber, I et al. (2002) con ratones transgénicos que carecían del gen CRH1 han constatado un incremento del consumo de alcohol tras ser sometidos a situaciones estresantes. Los investigadores compararon ratones normales con una cepa de animales que carecían del gen responsable de crear el receptor CRH1 y expusieron a ambos grupos a dos tipos de situaciones estresantes: una, consistente en sufrir el ataque de un ratón desconocido y otra, en la que el animal debía nadar durante tres días para poder sobrevivir. Tras esta situación los ratones siguieron bebiendo alcohol con normalidad pero tres semanas después los ratones con gen mutante triplicaron la cantidad ingerida de alcohol, y seis meses después continuaban bebiendo mayor cantidad que los otros ratones. Este efecto se asoció con una regulación al alza de la subunidad NR2B del receptor NMDA. Los autores, pues, concluyen que alteraciones en el gen del receptor CRH1 y los cambios adaptativos señalados en el receptor NMDA pueden constituir un factor de riesgo genético para la ingesta de alcohol inducida por estrés y el alcoholismo. Esto, a su vez, permitiría explicar, al menos en parte, porqué algunas personas, en particular los ex-alcohólicos, incrementan el consumo de alcohol en situaciones estresantes. Por otro lado, estos resultados permitirían identificar a los alcohólicos con posibilidades de recaer en la bebida por estrés.

B. NPY

Respecto al NPY se ha sugerido su participación en las respuestas neurobiológicas del organismo al alcohol y en la regulación de su consumo. Estudios de Thiele, TE et al (1998) llevados a cabo con ratones con una mutación invalidante del gen de NPY y ratones transgénicos que sobreexpresan el gen NPY ponen de manifiesto que los primeros muestran un incremento del consumo de alcohol en tanto que en los segundos existe menor preferencia por el alcohol y mayor sensibilidad a los efectos sedativos del mismo, lo que pone de manifiesto que existe una relación inversa entre los niveles de NPY y el consumo de alcohol. Al parecer, la modulación del consumo de alcohol por el NPY tiene lugar a través de receptores NPY Y1 e Y2. (Thiele, TE et al., 2003).

Catecolaminas centrales y consumo de alcohol

Diversos estímulos estresantes producen un marcado incremento en la liberación de noradrenalina (NA) en muchas zonas del cerebro. Así, en pruebas llevadas a cabo con ratas (Tanaka, M et al., 1998), el estrés de inmovilización produjo

aumento de la liberación de NA en amplias regiones del cerebro. Este aumento fue atenuado, significativamente, por pretratamiento con etanol en la amígdala y *locus cerúleus*, pero no en el hipotálamo, donde el etanol aumenta por sí mismo la liberación de NA. Otros estímulos estresantes indujeron incremento de liberación de NA preferentemente en el hipotálamo, amígdala y *locus cerúleus*. El etanol atenuó significativamente la liberación de NA en la amígdala pero no en el hipotálamo. Sabemos que el aumento de liberación de NA está estrechamente relacionado con la provocación de ansiedad y/o miedo; el etanol, de esta forma, reduce en parte la tensión, por atenuación de los incrementos producidos por estrés en la liberación de NA en amígdala y LC. La administración intraperitoneal de etanol y, directamente, por sonda de microdiálisis, aumenta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, evaluada por microdiálisis *in vivo*, de manera similar a drogas adictivas como la anfetamina. Esta podría ser, en parte, la base neuroquímica que motiva beber y repetir la ingestión. El alcohol disminuye la ansiedad de los agorafóbicos y el temblor de manos en las personas estresadas y con temblor esencial.

La expresión de genes de respuesta inmediata (como marcadores de respuesta neuronal alterada), estudiada por métodos inmunohistoquímicos, permite comprobar cómo el alcohol modifica las respuestas de estrés. Así, en ratas sometidas a estrés de refrenamiento y previa aplicación de etanol intraperitonealmente se ha podido comprobar que el alcohol atenúa la expresión de C-fos y mRNA C-fos, inducidos por estrés, particularmente en hipocampo y giro cingulado. De esta manera el alcohol deshace el aprendizaje dependiente del hipocampo, dañando el estímulo que es procesado, preferentemente, a dicho nivel (Ryabinin, AE et al., 1995). En otros estudios, así mismo con ratas (Ryabinin, AE et al., 1997), moderadas cantidades de alcohol condujeron a la supresión de la expresión de C-fos en hipocampo y simultánea inducción de esta proteína en: a) regiones importantes para el refuerzo así como para las propiedades aversivas de la droga, que incluyen la amígdala, el núcleo del lecho de la estría terminal y el núcleo accumbens; y b) regiones que procesan información sensorial, como tálamo y núcleo de Edinger-Westphal y áreas relacionadas con el estrés como NPV del hipotálamo, NTS y diversas áreas neo-corticales. La administración repetida de la misma dosis no afectó a la supresión de C-fos en el hipocampo, pero disminuyó la expresión de C-fos en otras áreas. Dosis bajas de etanol redujeron la expresión de C-fos basal en varias áreas del neocórtex, hipocampo e hipotálamo, pero no neutralizaron la expresión de nueva proteína inducida por estímulos medioambientales en estas áreas, si bien incrementó su expresión en el núcleo central de la amígdala. Según estos datos, bajas dosis de alcohol producen efectos tipo GABA, mientras que altas dosis pueden involucrar a múltiples sistemas neurotransmisores.

Alcohólicos en tratamiento y que experimentan alto estrés psicosocial crónico o amenaza tienen mayores probabilidades de recaer que los que no experimentan dicho estrés. Este riesgo puede incrementarse de acuerdo con el nivel de vulnerabilidad psicosocial. En un grupo de 67 alcohólicos abstemios, los que puntuaban más alto en vulnerabilidad psicosocial tenían más probabilidad de recaer que aquellos con puntuaciones más bajas (Brown, SA et al., 1995). De forma particular, el *coping*, la auto-eficacia y el soporte social predijeron de forma consistente la recaída en la muestra de alcohólicos abstemios con estrés severo. La mejoría en las habilidades de *coping*, en las redes sociales y en la capacidad percibida de tolerar situaciones de riesgo de recaídas, reforzó la capacidad de estos hombres de permanecer abstemios a pesar de estrés severo. En definitiva, estos resultados apoyan el modelo de estrés-vulnerabilidad de las recaídas.

El apoyo social se ha mostrado, en línea con lo dicho anteriormente, como un elemento modulador del consumo de alcohol. En un estudio con universitarios se analizaron los efectos del apoyo social sobre la ingesta de alcohol coincidiendo con el estrés de los exámenes (Steptoe, A et al., 1996). Los estudiantes con alto apoyo social disminuyeron el consumo de alcohol en un 17.5%, en tanto que los que tenían bajo apoyo social aumentaron el consumo de alcohol un promedio de 18,5%. No obstante, en otros estudios con muestras de sujetos y en circunstancias similares, no se ha encontrado aumento del consumo de alcohol; por el contrario se ha informado de disminución del mismo, lo que sugiere la posibilidad de alternativas eficaces en la reducción de la ansiedad.

Estar padeciendo una situación de estrés crónico y sufrir una situación adicional de estrés agudo puede conducir a una disminución en los efectos derivados del alcohol. Este fenómeno ha sido estudiado experimentalmente en sujetos sanos que, estando sometidos a altos niveles de estrés, fueron expuestos a dos estresores de laboratorio tras la ingesta de una dosis determinada de alcohol (0.7 g/kg), llevándose a cabo evaluaciones de intoxicación percibida mediante escalas de valoración de respuestas subjetivas y conductuales al alcohol. Los resultados mostraron una disminución de las medidas en ambas escalas, lo que parece indicar una mejor tolerancia al alcohol. Se ha intentado explicar este hecho sobre la base de déficit cognitivos relacionados con el estrés o una tolerancia específica asociada con altos niveles de estrés crónico (Breslin, FC et al., 1995).

Se ha sugerido que el estrés no parece jugar un papel significativo en la ingesta de alcohol por las mujeres y personas de edad, aunque sí en el caso de adolescentes. Un estudio realizado en Toronto, con una muestra de 994 empleados de ambos sexos, analizó las posibles diferencias de ambos sexos en el consumo de alcohol por estrés laboral (Roxburgh, S et al., 1998). Los resultados indican que hombres y mujeres con trabajos de alta complejidad real consumieron significativamente

menos alcohol que los que tenían trabajos de menor complejidad. Pero se encontraron dos diferencias respecto al sexo, quizás un tanto sorprendentes: las demandas del trabajo no tuvieron impacto en el consumo de alcohol en el hombre, pero aumentaron significativamente el consumo de bebidas en las mujeres. Y, recíprocamente, la nocividad del trabajo no tuvo efecto sobre el consumo de alcohol en mujeres, pero sí aumentó, significativamente, el consumo en hombres.

Alcoholismo crónico y respuesta al estrés

Un aspecto interesante, en la relación estrés-alcohol, procede del hecho de que, en el alcoholismo crónico, la respuesta de estrés está disminuida, como se pone de manifiesto por la disminución de los niveles de cortisol, catecolaminas, aminoácidos y ácidos grasos y una escasa o nula respuesta del cortisol a la hipoglucemia insulínica, en situaciones de estrés. En condiciones normales, el alcohol incrementa los niveles basales de catecolaminas, por estímulo de la médula suprarrenal; pero en situaciones de estrés el efecto resultante es todo lo contrario. De esta forma se ha podido correlacionar la disminución de adrenalina en plasma con la reducción de la frecuencia cardíaca y del nivel de ansiedad. Esto indica un posible efecto del alcohol sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA); los efectos de esta disminución de respuesta al estrés y muy especialmente de los niveles de ansiedad puede constituir otro mecanismo de adicción alcohólica.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que alcohólicos con abstinencia de cuatro semanas también presentan una respuesta de estrés atenuada, si bien esto parece estar en relación con la severidad de los síntomas de abstinencia ya que los alcohólicos con síntomas más severos han mostrado niveles de cortisol más altos al estrés. También se ha especulado con la idea de que los hombres con rasgos de hostilidad pueden tener mayor probabilidad de experimentar respuesta de desaliento por efectos del alcohol y, de esta manera, podrían estar más predispuestos a un consumo incrementado de alcohol bajo situaciones de estrés.

Patología por alcohol

La patología derivada del consumo excesivo de alcohol es amplia y variada e incluye numerosas afecciones de órganos y sistemas: a) hepáticas (esteatosis, hepatitis y cirrosis); b) afecciones gastrointestinales (esofágicas: alteraciones motoras, esofagitis por reflujo, síndrome de Mallory-Weiss, incluso cáncer de esófago; gástricas: disminución de la motilidad, gastritis aguda y crónica; intestinales: alteraciones morfofuncionales de intestino delgado y grueso, con la posibilidad de cáncer de colon y recto); c) pancreáticas (pancreatitis aguda);

d) musculares: de fibra esquelética (miopatía), de fibra muscular cardiaca (miocardiopatía); e) neurológicas: demencia, degeneración cerebelosa, desmielinización del cuerpo calloso – enfermedad de Marchiafava-Bignami –, polineuropatía, déficit nutricionales con afectación neurológica como es el síndrome de Wernicke-Korsakoff (por déficit de tiamina); f) hematológicas: anemias diversas, como la megaloblástica, sideroblástica, hemolíticas; alteraciones cuantitativas y cualitativas de los polimorfonucleares (PMN), disfunción de macrófagos y linfocitos e incluso alteraciones cuantitativas y funcionales de las plaquetas; g) cardiovasculares como hipertensión arterial, además de la miocardiopatía alcohólica; h) metabólicas: hiper- o hipoglucemia, hipertrigliceridemia; e i) procesos infecciosos, especialmente pulmonares, por déficit inmunológico del sistema humoral y especialmente del celular.

C. ESTRÉS Y TABACO

El consumo de tabaco es considerado un importante factor de riesgo para la salud, hecho ya conocido y constatado sin ningún género de dudas.

El humo del tabaco contiene numerosos productos, diferentes según se trate de la fase de gases o de la fase de partículas del tabaco en combustión, y que pueden incidir en diversos órganos y sistemas:

a) La fase de partículas del humo está constituida en su mayor parte por el alquitrán, la nicotina y el agua, así como benceno, fenol, pireno y benzopireno, entre otros. Como alquitrán entendemos un conjunto de distintos hidrocarburos aromáticos policíclicos.

b) La fase gaseosa incluye: monóxido y dióxido de carbono, óxido nitroso, ácido cianhídrico, nitrosamina, amoníaco, acroleína, hidrocarburos volátiles, ácido fórmico, etc.

Los componentes más tóxicos son: nicotina, monóxido de carbono, óxido nitroso, ácido cianhídrico, acroleína, fenoles, ácido fórmico, formaldehído y alquitranes.

La nicotina es la responsable de la adicción al tabaco; es decir, el fumador tiene necesidad de nicotina. Se absorbe por la mucosa orofaríngea (plexos sublinguales y mucosa bucal) y aparato broncopulmonar. También es la responsable de las enfermedades cardiovasculares.

La adicción al tabaco se puede explicar por las acciones positivas que tiene como son:

- Capacidad para elevar el nivel de excitación cortical (produce un patrón de activación en el EEG), con incremento de la atención y alerta, contrarrestando la fatiga y el aburrimiento y permitiendo que las personas puedan trabajar más tiempo y con mayor eficacia.

- Efecto ansiolítico, relajando la tensión, con lo que se reduce el impacto de las emociones negativas propias del estrés. Si estos efectos beneficiosos y positivos del tabaco sobre el bienestar psicológico se sustituyeran por otras conductas alternativas que satisficieran las mismas necesidades, se podría abandonar el hábito tabáquico.

Cuando se administra nicotina a dosis bajas como la que se inhala al fumar, la nicotina tiene inicialmente un efecto estimulador sobre los ganglios vegetativos, por lo que se genera una respuesta tanto simpática como parasimpática. Cuando se administra a dosis altas, el efecto sobre los ganglios es contrario al anterior, es decir, produce inhibición de la transmisión ganglionar.

La nicotina es una sustancia colinérgica que actúa sobre receptores nicotínicos, ya tratados en otro capítulo, que pertenecen a la familia de los canales catiónicos receptores-dependientes, donde producen la apertura del canal aumentando la permeabilidad iónica sobre todo para Na^+ y K^+ y, en menor grado, para Ca^{2+} y Mg^{2+}.

La nicotina aumenta el nivel de dopamina en la vía mesocorticolímbica, que puede actuar como refuerzo para fumar. Investigaciones recientes ponen de manifiesto que la adicción a la nicotina puede estar mediada por las subunidades $ß_2$ del receptor nicotínico, presente en las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas.

La nicotina se encuentra entre las sustancias más adictivas conocidas como lo refrendan diversos hechos: 1. En los modelos animales de administración presenta alta capacidad de adicción. 2. Los adictos a la heroína, cocaína y alcohol que se someten a tratamiento de deshabituación afirman que dejar de fumar les resulta al menos tan difícil como dejar la droga. 3. Al levantarse, uno de cada seis fumadores empieza a fumar antes de los cinco minutos y a la mitad antes de la media hora. 4. Aproximadamente un 50% de los fumadores nunca ha permanecido 7 o más días sin fumar en los últimos 5 años y un 30% no lo ha estado nunca. 5. Pese a sus deseos e intentos por dejar de fumar sólo la mitad de los fumadores regulares se convierten en ex-fumadores.

Pero, al igual que otras adicciones, los efectos biológicos de la nicotina no son suficientes para producir una dependencia ya que en su desarrollo intervienen otros factores como son las características de la persona y del entorno, de tal forma que fumar puede ser usado para paliar o compensar déficit personales como pueden ser deficientes habilidades sociales o el afrontamiento de situaciones que generan estrés, o llevar a cabo determinadas funciones sociales.

Otro datos de interés es que la adicción depende directamente de la rapidez con que se produzcan las acciones centrales y de lo intensas que estas sean; esto explica porqué los cigarrillos son más adictivos que fumar cigarros puros y que el tabaco en pipa y que estos sean, a su vez, más adictivos que mascar tabaco, ya que la vía inhalatoria constituye una forma muy rápida de acceso de la nicotina al sistema nervioso.

La nicotina se ha mostrado también como un potente estímulo para la secreción de las hormonas de estrés, ACTH y prolactina. A través de un mecanismo central estimula indirectamente la liberación de ACTH por la adenohipófisis, efecto que, como sabemos, es mediado por el NPV: la nicotina no parece actuar directamente en el NPV; sin embargo, estudios experimentales con ratas han mostrado que la nicotina estimula la liberación de NA en el NPV el cual, a su vez, activa el eje HPA. También se ha comprobado que regiones catecolaminérgicas del tronco cerebral que proyectan al NPV, en particular el NTS (adrenérgico/noradrenérgico), son selectivas para la nicotina, mostrando asimismo una sensibilidad dosis-dependiente. La reducción del efecto modulador de estas catecolaminas (por lesión neurotóxica, por inhibidores de los sistemas enzimáticos o antagonistas de receptores adrenérgicos) produce una inhibición de la secreción de ACTH estimulada por nicotina. Asimismo, el bloqueo de receptores colinérgicos de la nicotina en el tronco cerebral por un antagonista, como la mecamilamina, resulta en una reducción dosis-dependiente de la liberación de NA en los terminales del NPV y una concomitante reducción de ACTH en el plasma. Otros estudios *in vivo* con ratas han permitido comprobar que la nicotina induce la liberación de NA en amígdala e hipocampo, efecto mediado por receptores colinérgicos nicotínicos en el tronco cerebral.

La abstinencia de nicotina, por interrupción brusca, origina dentro de las 24 horas siguientes necesidad de nicotina, irritabilidad, frustración, ansiedad, dificultad para la concentración, inquietud, disminución del ritmo cardíaco y de la tensión arterial, aumento del apetito y/o del peso y alteraciones en la ejecución motora e hipovigilancia.

Fumar cigarrillos tiene los efectos paradójicos ya citados con anterioridad: de una parte, aumento de la excitabilidad y, por otra, reducción del estrés. Las propiedades relajantes de fumar quedan reflejadas en el alivio de la irritabilidad que se desarrolla entre cigarros y los efectos nocivos sobre el humor de la abstinencia explica por qué los fumadores sufren más estrés a diario que los no fumadores (otra paradoja) y se convierten en menos estresados cuando dejan de fumar. La normalización del humor que induce el tabaco explica por qué la nicotina es tan adictiva: fumadores habituales necesitan de la nicotina para funcionar normalmente y en situaciones de estrés aumentan el consumo de cigarrillos para reducir la tensión originada por el estrés. Minowa, K et al. (2000) llevaron a cabo un estudio experimental con ratas para investigar la influencia de la nicotina en los cambios conductuales (actividad locomotora) y metabólicos (niveles de aminoácidos en plasma) inducidos por una situación estresante. El estrés originó un descenso en la actividad motora de las ratas y en los niveles de los aminoácidos estudiados; la nicotina produjo efectos similares. Sin embargo, la administración de nicotina

a las ratas sometidas a la situación estresante atenuó las modificaciones conductuales y metabólicas observadas.

Normalmente se acepta la relación entre estrés en el trabajo y consumo de cigarrillos, de forma que a mayor estrés mayor consumo de cigarrillos. Un estudio epidemiológico reciente apoya sólo de forma parcial la asociación entre factores psicosociales en el trabajo y un consumo incrementado de tabaco. Brisson, C et al (2000) llevaron a cabo un estudio transversal con un total de 7.095 empleados (3.531 del sexo masculino y 3.464 del sexo femenino) pertenecientes a 21 empresas canadienses. Se analizaron los factores psicosociales en el trabajo en relación con el consumo de tabaco y la conducta sedentaria, utilizando el cuestionario de estrés laboral de Karasek. En lo que respecta al tabaco, la prevalencia en el consumo de tabaco y la cifra media de cigarrillos consumidos diariamente no mostraron una asociación consistente con la capacidad de decisión, las demandas psicológicas o alta tensión en el trabajo. No obstante, se encontró una mayor frecuencia en el consumo de cigarrillos en las mujeres pertenecientes al cuartil superior de la variable demandas psicológicas y en los grupos de trabajo activo (ver Capítulo 1), tanto en hombres como en mujeres.

Dejar de fumar facilita, a menudo, un incremento ponderal, si bien esto parece aplicable, únicamente, a determinados tipos de fumadores. Se ha informado en mujeres con un alto grado de control de la dieta que, durante la abstención del tabaco, aumentan la ingesta y ganan más peso que las mujeres sin dicho control sobre la dieta. Sin embargo, en un reciente estudio de laboratorio con mujeres, con o sin control sobre la dieta, realizado para comprobar los efectos del estrés en la ingesta alimentaria y la tensión subjetiva durante la abstención aguda de tabaco se observó: 1) que el estrés producía mayor tensión subjetiva en mujeres con alto control de la ingesta, cuando se abstenían de fumar y que, cuando éstas fumaban, experimentaban menos estrés subjetivo que otros grupos de mujeres; y 2) que no se incrementaba la ingesta alimentaria en el grupo de mujeres con control dietético y abstención de fumar (Mitchell, SL et al., 1998). En definitiva, este estudio pone de manifiesto que las fumadoras con alto control alimentario pueden usar el tabaco para disminuir la tensión y que, durante el estrés, pueden incrementar el consumo de cigarrillos, pero no la ingesta.

Tabaco y estrés, conjuntamente, incrementan el riesgo cardiovascular, si bien parece existir una respuesta diferencial de la respuesta cardiovascular entre hombres y mujeres. Un estudio con fumadores de ambos sexos (Girdler, SS et al., 1997) sugiere que en hombres la nicotina puede ejercer su influencia patogénica a través del aumento de la reactividad de la frecuencia cardíaca a los estresores, mientras que en mujeres parece tener efectos deletéreos en los patrones de

reactividad hemodinámica al estrés, reduciendo la respuesta miocárdica pero aumentando la resistencia periférica total.

Existe la creencia general de que el estrés disminuye la motivación para dejar de fumar; sin embargo, hay estudios que de alguna manera ponen en entredicho esta idea. Así, estudios realizados con población laboral (Chan, WF et al., 1997) han mostrado que, en los fumadores, existe una asociación positiva entre el estrés laboral y extra-laboral y la intención de los obreros de participar, en el lugar del trabajo, en programas de ayuda para dejar de fumar; es decir, los trabajadores con altos niveles de estrés pueden ser muy receptivos a los programas educativos para abandonar el hábito tabáquico. Una posible explicación de esto pudiera ser la presión ejercida sobre los fumadores desde los medios de comunicación social, propiciada por las autoridades sanitarias, que continuamente transmiten mensajes sobre los efectos perniciosos del tabaco, y a que las personas saben que existen alternativas distintas al mismo para aliviar el estrés y las tensiones.

Aunque el estrés pueda ser un factor no decisivo para continuar fumando, sí parece que unas adecuadas estrategias de *coping* de estrés pueden ser útiles para el mantenimiento de la abstención.

Estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que fumadores con antecedentes de depresión tienen mayores posibilidades de recaída en el hábito tabáquico que los que carecen de dicho antecedente, lo que ha hace pensar en la existencia de una relación biológica directa entre abstención de fumar y depresión. Semba, J et al. (2004) utilizando un modelo animal de supresión de nicotina ponen de manifiesto que en ratas tratadas con nicotina durante doce días con posterior supresión de la misma, los niveles de corticosterona en respuesta a un estrés de refrenamiento fueron más bajos que los obtenidos en los controles, sugiriendo una sensibilidad disminuida del eje HPA; el test de supresión con dexametasona no mostró diferencias significativas entre las ratas de control y la ratas objeto de la supresión nicotínica y tampoco se observaron, en este último caso, cambios en la expresión de mRNA-GR y mRNA-CRH en hipocampo y NPV. Estos resultados sugieren que una menor sensibilidad del eje HPA al estrés tras el abandono del tabaco puede estar implicada en la depresión post-tabaco si bien el receptor GR y el CRH del eje HPA no parecen jugar ningún papel significativo.

Algunos estudios han sugerido diferencias de sexo en la probabilidad de recaída y en el fracaso para dejar de fumar. McKee, SA et al. (2003) investigaron los efectos de eventos estresantes de la vida sobre la continuación en el hábito tabáquico y en la recaída en el mismo en un conjunto de 1.512 participantes (45% de mujeres) divididos en dos grupos: uno, de 729 ex-fumadores y otro, de 783 fumadores en el momento del estudio. En el primer grupo, cambios de residencia y

eventos financieros adversos se asociaron con la recaída, siendo este último factor el que más influencia ejerció en las mujeres. Respecto a los fumadores, los problemas financieros se asociaron con la continuidad en el consumo de tabaco, especialmente entre las mujeres, en tanto que los problemas de salud constituyeron motivo para dejar de fumar en los hombres pero no en las mujeres. Estos datos sugieren que los sucesos estresantes, en particular los problemas de salud y financieros, parecen tener mayores efectos desfavorables en la abstinencia continuada y en la capacidad para dejar de fumar entre las mujeres que entre los hombres.

Patología por tabaco

El tabaco es responsable directo de numerosas enfermedades y actúa como factor de riesgo en diversas patologías, como son las derivadas del proceso aterosclerótico. Las patologías derivadas del consumo de tabaco pueden sumarse a las que el estrés, por sí mismo, puede favorecer:

A. Afecciones cardiovasculares

El tabaco tiene dos efectos cardiovasculares: agudo y crónico.

1) Efecto agudo:

Son debidos fundamentalmente a la nicotina y al monóxido de carbono:

• Nicotina: produce aumento de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial y de las resistencias periféricas; aumento del tono vascular coronario (efecto α–adrenérgico); acción trombogénica por aumento de la agregación plaquetaria, disminución de la actividad fibrinolítica, aumento de los ácidos grasos libres y disminución de la HDL; y acción arritmogénica por aumento del automatismo, disminución de la velocidad de conducción y del umbral de fibrilación ventricular.

• Monóxido de carbono: aumenta la carboxihemoglobina, que origina una disminución de oxígeno disponible por parte de los tejidos, aumento de la permeabilidad vascular y del depósito de lípidos.

• Otro efecto del tabaco es una disfunción endotelial con las alteraciones del equilibrio protrombótico-antitrombótico-fibrinolítico.

2) Efecto crónico:

- Los fumadores tienen un índice col-HDL/col-LDL más bajo que los no fumadores (posiblemente porque ingieren más alimentos grasos)

- Aumento de producción de los factores promotores de la proliferación y emigración de las células musculares lisas por parte de las plaquetas.

- Alteración del equilibrio entre el tromboxano A_2 y la prostaciclina.

- Daño en el endotelio con la consiguiente disfunción endotelial que facilita la oxidación de las LDL y con ello su acumulación a nivel subendotelial.

- Aumento del fibrinógeno circulante.

Estos efectos se pueden concretar en una serie de patologías como son la angina de pecho, el infarto de miocardio, los accidentes vasculares cerebrales, las vasculopatías periféricas (tromboangeítis obliterante, síndrome de Raynaud).

Desde un punto de vista fisiopatológico el tabaco tiene acciones

1. Cardíacas y hemodinámicas: incremento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial, de la contractilidad cardíaca, del gasto cardíaco; disminución del umbral de fibrilación ventricular y vasoconstricción, general y coronaria.

2. Sobre el endotelio: disminución de PG I2 y aumento de la permeabilidad endotelial.

3. Sobre la hemostasia: aumento de Fibrinógeno, de tromboxano A_2, del Factor VII, disminución del activador tisular del plasminógeno y aumento de la inhibición del activador del plasminógeno; incremento de la activación, adhesión y agregación plaquetarias con disminución de la vida media plaquetaria; aumento del hematocrito y de la viscosidad del plasma.

4. Sobre el metabolismo lipídico: aumento de ácidos grasos, colesterol total, LDL y TGR con disminución de HDL.

5. Sobre el transporte de oxígeno: aumento de carboxihemoglobina

Estas alteraciones, a su vez, incrementan el riesgo de aterogénesis y la presentación de determinados cuadros clínicos, según se expresa de manera gráfica en la Figura 30C.1.

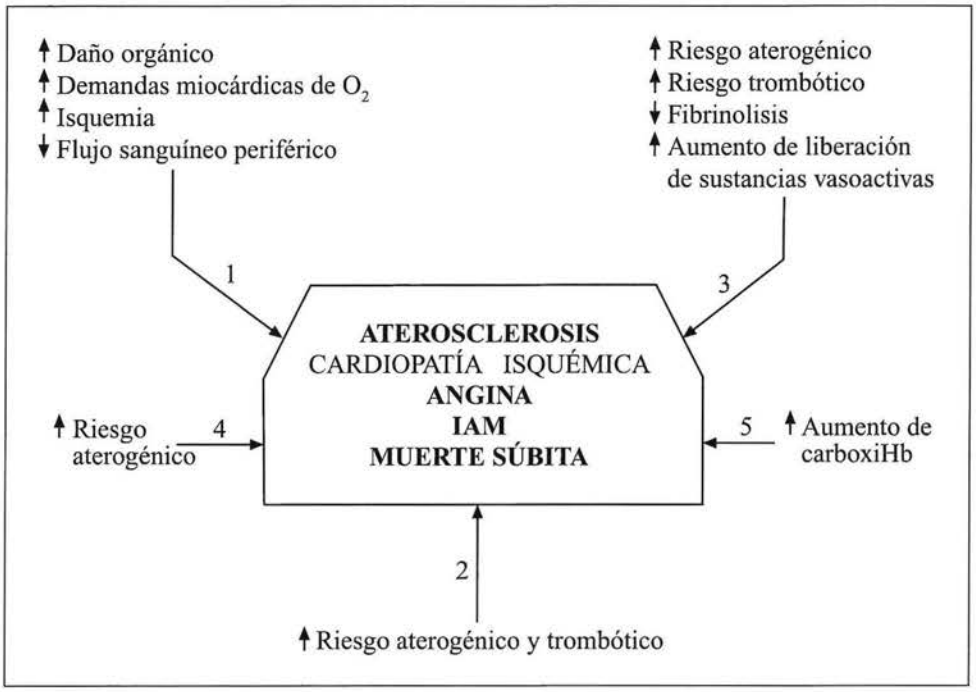


FIGURA 30C.1. Mecanismos de aterosclerosis y eventos cardiovasculares agudos derivados del consumo de tabaco.

B. Afecciones respiratorias obstructivas

El tabaco produce: 1) Alteración del sistema mucociliar consistente en: a) aumento de la secreción de moco por hiperreactividad de las células caliciformes, con posible hiperplasia e hipertrofia de las mismas y de las glándulas mucosas; b) lesión de los cilios vibrátiles con deterioro de su estructura y disminución de su actividad; todo esto deriva en una alteración significativa de su función depuradora de moco. 2) Alteraciones estructurales y funcionales de los macrófagos alveolares, de los PMN y linfocitos. 3) Alteración del equilibrio entre proteasas y antiproteasas: diversos productos presentes en el humo del tabaco oxidan la α_1-antitripsina, con lo que se pierde parcialmente su capacidad antiproteolítica, dando lugar a que las sustancias proteolíticas provenientes de macrófagos y PMN, que se encuentran aumentadas, actúen originando una proteolisis local. 4) Reducción del surfactante pulmonar.

La traducción clínica de estas alteraciones está constituida por la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

C. Cáncer de pulmón

Los carcinógenos más potentes derivados del tabaco son:

- En fase de partículas: hidrocarburos alifáticos policíclicos (HAP);
- En fase gaseosa: nitrosaminas.

La nicotina, por sí misma, no es capaz de inducir carcinogénesis pero, al parecer, en presencia de otras sustancias actúa como coadyuvante del mismo.

D. Otras afecciones

Farinfolaringitis crónicas, úlcera gastroduodenal, empeoramiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (en concreto de la enfermedad de Crohn), otras neoplasias que afectan a senos paranasales, laringe, lengua, esófago, páncreas, vejiga, etc.

D. ESTRÉS Y DROGAS

Algunas consideraciones previas relativas al consumo y abstinencia de droga resultan de interés para poder comprender mejor la relación entre el estrés y el consumo de drogas así como los posibles mecanismos implicados en dicha relación.

Consumo de droga

I. Consumo agudo de droga

Según estudios de PET, el consumo agudo de drogas como la cocaína y la anfetamina, que son psicoestimulantes, induce la activación de diversas estructuras cerebrales: 1.Vías mesocorticolímbicas, que incluyen el área tegmental ventral (ATV), la corteza prefrontal y el núcleo accumbens. 2. Núcleos del rafe. 3. Amígdala. Dicha activación se caracteriza por un aumento de la expresión de C-Fos y dopamina (DA) o serotonina en las áreas citadas. En animales, la administración de opiáceos, nicotina o cannaboides origina un patrón de activación similar en estas estructuras cerebrales.

Todas las drogas adictivas tienen un denominador común que es la activación de la vía mesolímbica dopaminérgica, que resulta de esta forma fundamental en el proceso de dependencia y adicción. Como sabemos, esta vía nace en el ATV y su activación con el consumo agudo de droga induce un incremento en la tasa de liberación de DA y una regulación al alza en los niveles de AMPc en el núcleo accumbens y amígdala, áreas decisivas en el mecanismo de la recompensa y el aprendizaje para el consumo.

La vía mesolímbica participa desde el punto de vista fisiológico en la creación de hábitos de conducta tras estímulos reforzadores naturales como la comida, la bebida y el sexo. La adicción sería, pues, una alteración crónica de esta vía inducida por la droga creándose un hábito patológico cuyo fin sería el consumo de la droga (estímulo reforzador aberrante).

La vía mesocortical ocasiona una hiperactividad dopaminérgica en la corteza prefrontal que podría mediar en el proceso del aprendizaje y en el desarrollo del hábito que se asocia al consumo. En definitiva, el ATV es una estructura fundamental para el desarrollo de la adicción y la dependencia.

La activación de los núcleos del rafe dan lugar a una liberación aumentada de serotonina en la fase aguda del consumo que al parecer participa en funciones de

recompensa en el núcleo accumbens y en la corteza prefrontal que va paralelo a la hiperactividad dopaminérgica y que tiene lugar sobre todo tras el consumo de cocaína, anfetaminas y éxtasis.

II. Consumo crónico de droga

El consumo crónico se caracteriza por dos fenómenos: neuroadaptación y sensibilización. El fenómeno de neuroadaptación, según se deduce de estudios con animales y en estudios post-mortem de adictos a opiáceos, consiste en una serie de cambios intracelulares en las neuronas de la vía mesolímbica que implican la internalización y disminución de receptores a la droga o neurotransmisores involucrados así como la ausencia de incremento de AMPc en amígdala y núcleo accumbens contrariamente a lo que sucede en el consumo agudo. Sin embargo, los componentes intracelulares de la vía de señalización de la adenilciclasa son regulados al alza de forma que se detectan niveles aumentados de PKA (proteincinasa A), de factores de transcripción CREB (cAMP-*response-element-binding protein*) y de tres factores de transcripción de la familia Fos: Fra-1, Fra-2 y δ-Fos-ß. De estos factores, el δ-Fos-ß es el único que se acumula progresivamente en el cerebro con el consumo crónico de la droga, mientras que el resto se regula al alza de forma transitoria. Estos mediadores intervienen en la activación de genes nucleares que intervienen en la remodelación sináptica y proteínas de agregación NCAM que inducen la formación de nuevos contactos sinápticos en el ATV y uniones comunicantes (*gap junctions*) en el núcleo accumbens (Figura 30 D.1).

El fenómeno de sensibilización tiene lugar por la administración crónica de droga y es de carácter dopaminérgico y conductual. La "sensibilización dopaminérgica" consiste en la liberación reforzada de dopamina a nivel del sistema mesolímbico dopaminérgico (ATV, núcleo accumbens y amígdala) que median numerosos procesos emocionales y de aprendizaje motor. Por otro lado, la administración repetida de droga da lugar a un incremento progresivo de sus efectos conductuales y de recompensa, fenómeno conocido como "sensibilidad conductual" que puede observarse en el transcurso del tiempo pese al cese en el consumo de la droga. Ambos fenómenos tienen lugar de forma paralela y hay que resaltar el hecho de que la "sensibilización dopaminérgica" sólo ocurre con las drogas adictivas y no con los reforzadores naturales como la ingesta, la bebida o la actividad sexual. El proceso de sensibilización se inicia por cambios sinápticos permanentes en el ATV mediados por un aumento de actividad de glutamato en dicha área que sensibiliza los receptores D1 de DA lo que origina una respuesta aumentada de las neuronas dopaminérgicas de esta región; es decir, el glutamato produce fenómenos de plasticidad que dan lugar a la sensibilización en efecto mediado por factores neurotróficos liberados en el ATV como el factor neurotrófico derivado del cerebro

(BDNF), la neurotrofina 3 (NT-3), el factor neurotrófico de origen glial (GDNF) y el factor básico de crecimiento fibroblástico (FGFb). Los cambios producidos en el circuito neuronal del ATV son permanentes y consisten en modificaciones en el tamaño neuronal, en el desarrollo de filamentos gliales y atrofia de neurofilamentos. Este fenómeno es similar al cambio plástico que tiene lugar, en circuitos relacionados con la memoria y el aprendizaje, en las tareas de aprendizaje a largo plazo por la acción de factores neurotróficos.

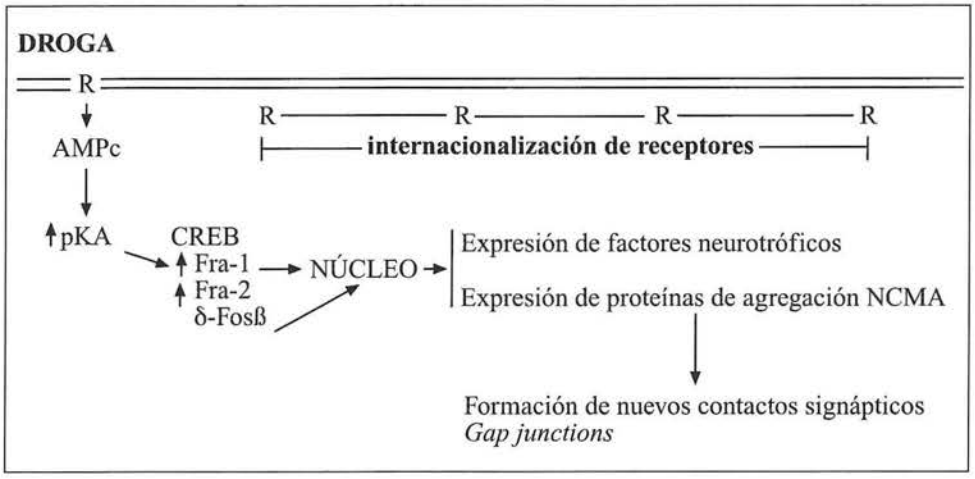


FIGURA 30D.1. Cambios celulares en las neuronas receptoras de la vía mesolímbica duante la fase de consumo crónico de la droga. La regulación al alza de la vía de la adenilciclasa ocasiona la activación génica y cambios celulares permanentes.

Abstinencia de drogas

I. Abstinencia aguda

Las modificaciones celulares que tienen lugar durante la fase de consumo crónico de droga dan lugar a los síntomas cuando cesa el consumo de la misma. En esta fase, también se producen cambios celulares que se inician con la activación de la vía de la adenilciclasa, con regulación al alza del AMPc mesolímbico y amigdalino y de los mediadores intracelulares que participan en su vía (CREB, PKA) que son los responsables de diversos cambios neuroquímicos consistentes en hiperactividad dopaminérgica en el córtex prefrontal, hipoactividad dopaminérgica en el núcleo accumbens, excesiva síntesis de dinorfina, hiperactividad noradrenérgica en las áreas A1-A3, hiperactividad GABAérgica en el área gris periacueductal y aumento de actividad del eje HPA con el subsecuente incremento

de CRH, ACTH y glucocorticoides. Estos cambios serían los responsables de la sintomatología emocional y somática (autónoma y conductual) de la abstinencia. La disforia, uno de los síntomas fundamentales de la abstinencia, podría explicarse por el siguiente mecanismo: la regulación al alza de AMPc y mediadores de su vía en las neuronas de proyección del núcleo accumbens que, como se ha indicado anteriormente, se produce en el síndrome de abstinencia, conlleva la expresión génica y síntesis de dinorfina que se libera en las terminales sinápticas del ATV donde induce la inhibe la liberación de DA en el núcleo accumbens; por otro lado, la hiperactividad dopaminérgica en la corteza prefrontal medial inhibe la liberación de glutamato de la terminales corticales en el ATV, lo que conduce a la disminución de la actividad neuronal en dicha área, participando de esta manera en la hiperactividad dopaminérgica en el núcleo accumbens.

La sintomatología del síndrome de abstinencia se completaría con el incremento en la actividad noradrenérgica cortical y límbica procedente de las áreas A1 y A2 y con la hiperactividad gabérgica en la sustancia gris periacueductal relacionada con la sintomatología vegetativa del síndrome.

II. Abstinencia a largo plazo: la recaída

Durante la abstinencia a largo plazo pueden tener lugar recaídas debido a dos fenómenos importantes que son el "ansia de droga" (*craving*) y la "abstinencia condicionada". El *craving* conlleva un deseo imperioso de volver a consumir droga y la segunda conlleva sintomatología abstinente a veces sin razón aparente. Ambos fenómenos se desencadenan en situaciones diversas como estrés y recreación de lugares asociados al consumo anterior, entre otras. Este fenómeno se relaciona con el proceso de sensibilización de la fase de consumo crónico de droga que, como hemos visto con anterioridad, origina cambios permanentes de los circuitos mesolímbicos. Por otro lado existe una hiperreactividad del eje HPA durante mucho tiempo y que explica la liberación exagerada de CRH, ACTH y cortisol durante situaciones de estrés que pueden agravar la sensibilización de los circuitos dopaminérgicos y facilitar la aparición posterior de ansias de droga.

En resumen, el sistema límbico tiene una participación activa en el procesamiento de señales reforzadoras positivas y negativas asociadas al consumo de drogas o al cese de éste tras su administración crónica. Dentro de este sistema funcional se puede diferenciar circuitos y sistemas que tienen un papel preponderante en los diferentes elementos del procesamiento del refuerzo:

1. Circuito VTA- núcleo accumbens, que resulta 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 participa en la orientación de la conducta de búsqueda de droga según el valor afectivo (emocional) que induce y las experiencias previas, constituyendo, por ello, la base anatómica de los condicionamientos.

3. El circuito estriado ventral-pálido dorsal, que modula las respuestas motoras asociadas a las necesidades homeostáticas internas e interviene en la 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. El sistema amígdalofugal, 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, que participan en los procesos perceptivos, atencionales y cognitivos (mnésicos) asociados con los diferentes estadios del ciclo adictivo.

En general, todas estas estructuras sufren, como consecuencia de la droga, un cambio gradual en su organización funcional que se resume 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).

La adicción es probablemente el resultado de alteraciones neurobiológicas asociadas con cambios crónicos e intermitentes a niveles suprafisiológicos de los sistemas dopaminérgicos. Algunos autores (Volkow, ND & Li, TK, 2004) han postulado que las adaptaciones en estos circuitos dopaminérgicos hacen al adicto más sensible a los incrementos rápidos de dopamina que se producen con las drogas de abuso y menos sensibles a los incrementos fisiológicos producidos por los refuerzos naturales, como la comida y el sexo. Estas adaptaciones tienen lugar a nivel celular (alteración de factores de transcripción que regulan la expresión de determinados genes, algunos implicados en la plasticidad de las sinapsis) y a nivel morfológico en los circuitos cerebrales regulados por la dopamina: así, la administración crónica de anfetaminas o cocaína a roedores origina un incremento de la densidad de dendritas y espinas sinápticas en el núcleo accumbens y en la cortera prefrontal. De la misma manera hay cambios en otros neurotransmisores, además de la dopamina, como el glutamato, el GABA, la serotonina o los opiáceos. Estos cambios determinan una alteración del funcionamiento de determinados circuitos cerebrales, algunos de los cuales se encuentran implicados en asignar la relevancia o el control de la inhibición. La alteración se asocia a conducta compulsiva (corteza orbitofrontal) y deshinhibición (circunvolución anterior del cíngulo). Estas anomalías podrían estar

tras la naturaleza compulsiva de la administración de la droga en los adictos o en su incapacidad para controlar las ansias de consumir cuando se exponen a la droga. Estudios de neuroimagen en adictos a la cocaína demuestran una disminución de los receptores D2, indicativa de una reducida actividad dopaminérgica, en corteza orbitofrontal y la circunvolución del cíngulo. La pérdida de la función inhibidora de la dopamina podría resultar en un exceso de actividad en dichas áreas. Asimismo, parecen existir cambios a nivel del sistema dopaminérgico mesocortical.

El estrés juega un papel destacado en el inicio y mantenimiento del consumo de drogas de abuso y en la recaída en el consumo de las mismas.

Diversas investigaciones han documentado una alta incidencia de comorbididad entre síndrome de estrés post-traumático (PTSD) y abuso de sustancias. Así, se ha señalado en mujeres con abuso de sustancias un alto índice de diagnóstico dual (30-50%), la mayoría derivado de una historia repetida en la niñez de ataques físicos o sexuales. En varones, los índices de comorbididad son inferiores en 2-3 veces y provienen típicamente de su participación en conflictos bélicos o del trauma de un crimen. Los pacientes con estos desórdenes se caracterizan por la severidad de variables psicológicas y el uso de drogas del tipo de la cocaína y opioides. Una explicación para la alta concordancia entre PTSD y adicción a drogas es la "hipótesis de la auto-administración". Según esta teoría una persona con diagnóstico dual suele abusar a menudo de sustancias para hacer frente a la tensión asociada con el estresor de la vida o mitigar o suprimir los síntomas de ansiedad y depresión que resultan de un evento traumático, si bien otras personas pueden incurrir en el abuso de sustancias para manejar síntomas de ansiedad y/o depresión no relacionados con un evento específico.

Muchas sustancias de abuso, especialmente las de carácter psicomotor como la cocaína, pueden inducir ansiedad o pánico en humanos en cuyo efecto estaría implicado el CRH liberado en respuesta a las mismas. De acuerdo con ello, se podría esperar que un incremento de la actividad del eje HPA aumentase el efecto aversivo de la droga y disminuyera la motivación hacia la misma. Sin embargo, los estímulos estresantes pueden sensibilizar al individuo haciéndole más sensible a los efectos de recompensa de la droga y una vez conseguida la auto-administración, los aspectos positivos de la recompensa de la droga probablemente mitigan el potencial efecto ansiógeno de la misma. Sin embargo, otra característica de la auto-administración es que la entrega a la droga y sus efectos subsecuentes en el eje HPA están bajo el control directo del individuo. Esta consideración es importante ya que la posibilidad de control y la previsibilidad de un estresor disminuyen significativamente el efecto aversivo. La actividad controlada del eje HPA puede producir un estado interno de activación o estimulación que realmente es buscado por el individuo y que puede ser análogo al que representa la novedad o sensación de

búsqueda que ha sido informado en humanos (por ejemplo, buscador de sensaciones o emociones) y sugiere que están involucrados en la recompensa a la droga. La autoadministración de droga para este subgrupo de personas puede representar un esfuerzo para buscar sensaciones específicas que produce un estado interno muy similar al percibido por individuos que tiene conductas de búsqueda de emociones y riesgo. Se ha informado que este tipo de personas parecen tener mayor riesgo de abuso de sustancias que incluyen la cocaína, los opioides, el alcohol y la nicotina. Durante la abstinencia, la exposición a estresores o señales o signos asociados con la droga puede estimular el eje HPA que puede recordar al individuo los efectos de la sustancia de abuso produciendo deseo de la misma y recaída en la misma.

Desde el punto de vista neuroquímico, las drogas de abuso y el estrés comparten muchos puntos comunes. Algunos estudios ponen de manifiesto esta relación:

- Existen pruebas de que la administración crónica de drogas como la cocaína, la morfina e incluso el alcohol producen ajustes comunes en el área tegmental ventral (VTA) y en el núcleo accumbens (*nacc*) componentes, como sabemos, del sistema mesolímbico dopaminérgico implicado en la activación del refuerzo y de las propiedades motoras de las drogas de abuso. Esta vía también es regulada por el estrés. Asimismo existen pruebas de que el estrés puede influir en las respuestas conductuales de un animal a las drogas de abuso. Exposiciones repetidas a estrés tienen como resultado, así mismo, ajustes bioquímicos en el sistema mesolímbico de dopamina, que son parecidas a las acciones crónicas de diversas drogas de abuso. Algunos estudios experimentales con ratas han permitido precisar los cambios que tienen lugar en el n. accumbens y en el VTA en respuesta al estrés crónico (Ortiz, J et al., 1996). La exposición a un estrés crónico imprevisible dio lugar en el VTA, de la misma manera que la exposición crónica a drogas, a niveles incrementados en la inmunorreactividad de la enzima tirosina-hidroxilasa (enzima que, como sabemos, interviene en la síntesis de dopa a partir de la tirosina) y de la proteína acídica fibrilar de la glía con disminución de la inmunorreactividad de proteínas de neurofilamentos. Un estrés de similares características también produjo en el núcleo accumbens un incremento de los niveles de AMPc, dependiente de la actividad de la proteincinasa, y una disminución de los niveles de inmunorreactividad de la subunidad de proteína G, G_I α subunidad α de la G_I-inhibidora). Estos efectos exigieron una exposición al estrés a largo plazo y no se observaron, en la mayoría de los casos, en sustancia negra y caudado-putamen, componentes del sistema nigroestriado dopaminérgico, utilizados como elementos de comparación. Curiosamente, los efectos bioquímicos del estrés crónico en el VTA y en el *nacc* fueron diferentes según la estirpe de rata estudiada: así, en ratas Fisher los resultados obtenidos fueron los señalados; pero ratas Lewis y Sprague-Dawley, no mostraron ninguna adaptación o exhibieron un número intermedio de respuestas, respectivamente.

• Algunos estudios de naturaleza conductual y de tipo electrofisiológico sugieren que en los efectos a largo plazo de la cocaína y otras drogas de abuso juega un papel importante la transmisión glutamatérgica. Los efectos de un tratamiento repetido con cocaína en la expresión de subunidades de receptores de glutamato en las vías dopaminérgicas centrales, implicadas en muchas acciones conductuales de la cocaína, han sido investigados (Fitzgerald, LW et al., 1996). Por medio de un procedimiento inmunológico (anticuerpos específicos de subunidades) se ha encontrado que sólo un tratamiento con cocaína aplicado de forma repetida incrementa los niveles de inmunorreactividad del GLU-R1 (subunidad del receptor AMPA) y de NMDA-R1 (subunidad del receptor NMDA), en el área tegmental ventral (VTA). Los niveles de otras subunidades de receptor como GLU-R2 (receptor AMPA), de NMDA-2A/B (subunidad NMDA) o GLU-R6/7 (subunidad de receptor kainato) no se alteraron en dicha región cerebral. Los niveles de GLU-R1 y NMDA-R1 no se modificaron en otras regiones de la vía mesolímbica o nigroestriatal dopaminérgica, incluyendo la sustancia negra. Estos efectos también fueron investigados con morfina y aplicación de estrés: la morfina aplicada hipodérmicamente no tuvo efectos significativos en los niveles de las subunidades de receptor, si bien su aplicación subcutánea intermitente, y en dosis escalonadas crecientes, elevó los niveles de GLU-R1 en el VTA. La aplicación de estrés de refrenamiento repetido aumentó los niveles de GLU-R1 y NMDA-R1. En conclusión: estrés y drogas de abuso aumentan la expresión de subunidades de receptor de glutamato en el VTA, lo que puede representar un mecanismo molecular importante por el que ambas ejercen efectos comunes a largo plazo en la función mesolímbica dopaminérgica.

Otros estudios muestran una relación entre la hormona corticoadrenal de estrés y drogas de abuso:

• Diversas observaciones sugieren que la hormona corticoadrenal puede modular los efectos conductuales de las drogas de abuso. En una investigación con ratas, se analizó la influencia de la corticosterona en la autoadministración de cocaína (Deroche, V et al., 1997). En un primer estudio se observó que, en ratas adrenalectomizadas, tenía lugar una notable disminución del efecto de la dosis auto-administrada de cocaína, que fue invertido por la administración, dosis-dependiente, de corticosterona; el restablecimiento completo se obtuvo para unos niveles de corticosterona equivalentes a los inducidos por estrés. En un segundo estudio se investigó, en ratas intactas, el efecto de dosis diferentes de corticosterona en la vuelta a una conducta extinguida de auto-administración de cocaína. Se observó que la corticosterona también precipitó el restablecimiento de la auto-administración de cocaína (dosis-dependiente); el efecto máximo se obtuvo para una dosis de corticosterona que indujo niveles en plasma similares a los incrementos producidos por un estrés intenso. En conclusión, estos

resultados ponen de manifiesto que los glucocorticoides facilitan el efecto reforzante de la cocaína y apoyan la hipótesis de que los mismos constituyen uno de los factores biológicos que determinan la vulnerabilidad al abuso de sustancias.

• Estudios experimentales en ratas (Rougé Pont, F et al., 1995) sugieren que los glucocorticoides modifican la sensibilización a los efectos conductuales de la cocaína actuando sobre la concentración extracelular de dopamina y que las propiedades adictivas de los psicoestimulantes parecen estar mediadas por aumentos en la concentración extracelular de dopamina inducidas por los glucocorticoides. El eje HPA, a través de la corticosterona, también muestra un efecto modulador de la acción estimulante de la cocaína sobre las neuronas colinérgicas que proyectan a corteza. (*La exposición repetida del SNC a estimulantes puede tener como resultado un aumento de las respuestas conductuales, fenómeno conocido como sensibilización conductual. Los factores medioambientales se han asociado con el proceso de sensibilización conductual. Este fenómeno es el resultado de la pérdida de la inhibición dopaminérgica de la actividad motora normal mediada por la corteza frontal, inducida por estimulantes. Se ha demostrado que en ratas expuestas a estrés crónico, la cocaína da lugar a una respuesta motora aumentada. Esta sensibilización conductual cruzada entre estrés y cocaína se ha asociado a un incremento de dopamina en el núcleo accumbens y disminución en la corteza prefrontal*).

La sensibilización a algunos efectos producidos por las drogas puede condicionar diversos aspectos del síndrome de abuso a las mismas. Así, el aumento del efecto de la droga se ha asociado con exposición previa a la misma y a estímulos estresantes. Se ha sugerido que la sensibilización al efecto estimulante psicomotor de las drogas influye en la sensibilización al efecto gratificante de las mismas.

Las sustancias que mejor han sido caracterizadas para los fenómenos de sensibilización incluyen la cocaína, las anfetaminas y la morfina, y existen pruebas que sostienen la existencia de sensibilización conductual al etanol, si bien parece que existen determinantes genéticos para la sensibilización aguda a la droga. La sensibilización cruzada entre etanol y estrés sugiere un papel potencial del eje HPA asociado con cambios en la sensibilización del etanol, lo que es consistente con mecanismos que probablemente contribuyen a la sensibilización a otras drogas.

Receptores de glucocorticoides parecen mediar la sensibilización al etanol y la sensibilización al etanol inducida por estrés. Es decir, puede existir un nexo

biológico entre efecto gratificación de la droga y sensibilización a la droga que involucra las hormonas del eje HPA.

Otras drogas, como el cannabis, han sido también estudiadas experimentalmente en ratas habiéndose observado que su administración a largo plazo altera la función del CRH en el sistema límbico de forma similar a la observada con otras drogas de abuso e induce, igualmente, procesos neuroadaptativos que pueden dar como resultado una futura vulnerabilidad a la dependencia a drogas (Rodríguez de Fonseca, F et al., 1997).

Conexiones neurobiológicas entre estrés y adicción a sustancias

Como resumen de los datos expuestos con anterioridad, existen dos sistemas neurobiológicos que relacionan el estrés con la adicción a drogas. El primero involucra el eje HPA. Como sabemos, este sistema hormonal consta de tres componentes: el CRH (producido en el hipotálamo), el ACTH, (producido en la adenohipófisis) y los glucocorticoides (producidos en las suprarrenales). La secreción de glucocorticoides (GC) se considera como una de las respuestas biológicas centrales a los eventos de carácter estresante. Diversos estudios han mostrado que el estrés agudo y la administración de alcohol o de cocaína puede activar el eje HPA, actuando probablemente en el CRH. El segundo sistema involucra los cambios inducidos por el estrés en la actividad de ciertas regiones y neurotransmisores del cerebro que pueden, a su vez, mediar los efectos reforzantes de las sustancias de abuso. Por ejemplo, el estrés incrementa la actividad del sistema dopaminérgico que está involucrado en la motivación y la recompensa y que también media los efectos de recompensa mediados por las drogas de abuso. De acuerdo con esto, los cambios inducidos por el estrés en estos sistemas puede realzar la sensibilidad del organismo a los efectos de las sustancias de abuso. Además, cuando un organismo se encuentra sometido a una situación estresante, se activan numerosos sistemas biológicos destinados a ayudar al mismo a hacer frente al estrés. Así, las suprarrenales liberan adrenalina para preparar al organismo para una respuesta de lucha o huída, y diversas regiones cerebrales secretan sustancias que mitigan el dolor. De manera similar, el estrés posiblemente aumenta la actividad del sistema dopaminérgico en un esfuerzo por mitigar el estado emocional negativo asociado con el estrés. Estudios animales han sugerido que otro neurotransmisor, la serotonina, también juega un papel en las relaciones entre estrés y drogas de abuso. Así, la administración de alcohol aumenta el metabolismo de la serotonina en el cerebro en los animales. Además, los niveles incrementados de serotonina disminuyen el consumo de alcohol en animales de experimentación. Estudios en primates no humanos muestran que los animales con una actividad disminuida de la

serotonina en el cerebro son grandes consumidores de alcohol, efecto que resulta contrarrestado con la administración de un inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS). En humanos, por el contrario los resultados del tratamiento con IRS han sido controvertidos. Además, estudios animales han mostrado que el sistema serotoninérgico cerebral también afecta a regiones cerebrales que median otra respuesta relacionada con el estrés, como es la respuesta de miedo. Consistente con esta observación, muchos I RS han demostrado un potente efecto en el tratamiento de los trastornos de ansiedad en humanos además de su conocida actividad antidepresora. Esta asociación del sistema serotoninérgico con conductas de consumo y estados de ansiedad dan soporte a la noción de una conexión neurobiológica entre estrés y drogas de abuso.

Acontecimientos vitales y adicción a sustancias

Actualmente se acepta que entre los acontecimientos vitales existen dos variables psicosociales que juegan un significativo papel en el desarrollo de las adicciones. Dichas variables son las experiencias negativas en la niñez y, posteriormente, los acontecimientos vitales negativos en la etapa adulta. Sabemos que los acontecimientos vitales juegan un papel en la morbilidad psiquiátrica en la niñez, incluidos los niños consumidores de sustancias. Así, Stoker, A & Swadi, H (1990), Brook, J et al. (1989) y Hernández, J (1992) muestran que las tasas más altas de duelo, de enfermedad grave y de abuso sexual en la niñez o en la adolescencia, respectivamente, tenían mayor prevalencia entre los adolescentes que consumían drogas que entre los no consumidores. La morbididad psiquiátrica general en la niñez, con independencia del tipo de patología, ha sido identificada como un factor de riesgo (Lopes, C et al., 1996), siendo los trastornos de la conducta y afectivos y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad los factores más comúnmente investigados en este sentido. También existen evidencias de que el consumo de sustancias de los padres y su comportamiento juegan un importante papel en la adicción a drogas en la infancia. Dinámicas familiares y estilos parentales como divorcio de los padres, discordia entre ellos, la ruptura familiar, una comunicación negativa, la respuesta afectiva, el desarrollo de los roles, la disciplina inconsistente de los padres y la violencia familiar se han identificado como situaciones estresantes importantes en la vida de los consumidores de drogas. En líneas generales, hogares rotos, sobreprotección de los padres y sistemas familiares en los que existe algún tipo de refuerzo de las conductas adictivas, constituyen factores de riesgo de adicción en la infancia. Respecto a los acontecimientos vitales negativos en adultos, algunos autores, que han estudiado diversos grupos de consumidores de sustancias, como alcohol, heroína y tabaco, han señalado que más que el número de acontecimientos estresantes es la interpretación que se

hace de los mismos lo que puede influir en el origen de la adicción (O'Doherty, F & Davies, JB., 1987). No obstante, el embarazo en la adolescencia parece constituir un riesgo de abuso de alcohol (Cornelius, MD et al., 1994), en especial en las adolescentes embarazadas con problemas de salud mental (Sarvela, PD & Ford, TD., 1992). En las mujeres, otras situaciones estresantes como el acoso sexual, la violación y otras experiencias traumáticas constituyen factores de riesgo de consumo de alcohol (Resnick, HS et al., 1997). La relación entre PTSD y abuso de drogas ha sido informada por diversos autores (Clark, HW et al., 2001; Back, SE et al., 2006) aunque otros la cuestionan (Breslau, N., 2003). Finalmente, ciertas características de la personalidad pueden intervenir como factores de mediación en la relación acontecimientos vitales, alcoholismo y abuso de otras sustancias.

Estrés y vulnerabilidad a la adición

El hecho de que sólo algunas sustancias sean capaces de inducir adicción sugiere que el proceso depende básicamente de las propiedades intrínsecas de las mismas. Sin embargo, sabemos que las personas presentan numerosas diferencias individuales en su historia de consumo de drogas y que, aunque muchas han probado drogas en alguna ocasión, solamente unas pocas persisten en su uso y desarrollan una verdadera adicción. Esto indica que las drogas precisan de un sustrato especialmente vulnerable para que se desarrolle el abuso. En este sentido, existen dos posibilidades, según consideremos la droga o el individuo. En el primer caso, los individuos vulnerables serían aquellos que se mueven en ambientes que propician el contacto con sustancias prohibidas, como la pobreza o la opresión social. En el segundo, sabemos que ciertas personas experimentan determinados efectos inducidos por las sustancias que promueven el desplazamiento del uso al abuso. Dicha vulnerabilidad individual podría estar relacionada con una personalidad adictiva o con características específicas de la droga.

Investigaciones preclínicas y datos clínicos indican que el estrés tiene un significativo impacto en la adicción a la droga. Se considera que los eventos medio-ambientales que reducen la dosis de una droga que es reconocida por el animal como un reforzador son los eventos que aumentan la vulnerabilidad o la propensión a que un animal adquiera la auto-administración. La adquisición puede ser facilitada asimismo por eventos que disminuyen el tiempo exigido para alcanzar o corregir un criterio de conducta específico indicativo de auto-administración. Datos procedentes de estudios preclínicos hacen pensar en un importante papel del estrés y la subsecuente activación del eje HPA en la adquisición de la auto-administración de la droga. La capacidad de los estresores

para facilitar la adquisición de la auto-administración de la droga puede ser el resultado de un fenómeno de sensibilización que quizás involucra a la dopamina.

La recaída es una característica importante de la adicción a drogas y constituye el principal problema del tratamiento del abuso de drogas. Usando un modelo animal de recaída fueron analizados los factores que podrían estar implicados en la búsqueda de droga, previamente administrada con posterior privación de la misma durante cortos y largos períodos de tiempo. Las dos situaciones más importantes para que los animales reiniciaran la búsqueda de la droga fueron la exposición a la misma droga y breves períodos de estrés. Las vías neuroquímicas que median la recaída inducida por la droga son diferentes de las implicadas en la recaída por estrés. La primera involucra la activación de sendas dopaminérgicas mesolímbicas, mientras que las recaídas inducidas por el estrés involucran la acción del CRH en el cerebro y el sistema noradrenérgico. Existen evidencias de que en la recaída inducida por estrés pueden actuar recíprocamente el CRH y la NA a nivel del núcleo del lecho de la estría terminal (Stewart, J; 2000). No obstante, el hallazgo de que el aumento de los niveles de DA en el núcleo accumbens (*nacc*) inducidos por estrés correlacionan en el tiempo con el restablecimiento de la conducta de búsqueda de heroína, que puede atenuarse parcialmente con antagonistas de dopamina, apoya la noción de que la recaída en la conducta de búsqueda de droga puede involucrar la activación de receptores de DA en el *nacc*.

La senda neuronal primaria a través de la cual el estrés puede estimular la liberación de DA en el *nacc* parece involucrar la corteza prefrontal (CPF), a través de *inputs* monosinápticos a las neuronas dopaminérgicas del VTA que a su vez conectan con el *nacc*. Aunque la CPF también envía proyecciones excitatorias al *nacc*, recientes estudios han mostrado que la regulación por la CPF de los niveles de DA en el *nacc* es mediada principalmente por receptores de glutamato en las neuronas dopaminérgicas del VTA.

El estrés también puede activar o realzar la transmisión mesolímbica a través de la liberación de CRH. En efecto, estudios experimentales han puesto de manifiesto que: a) la inyección i.c.v. de CRH imita la inducción de conductas de búsqueda de heroína desencadenada por estrés y la administración de un antagonista parcial de CRH reduce las recaídas inducidas por estrés. La administración i.c.v. de CRH aumenta la liberación de DA en el hipotálamo y córtex prefrontal aunque no se ha informado de un efecto similar en el *nacc*; b) El CRH puede potenciar la actividad de las neuronas dopaminérgicas del VTA a través del efecto del eje HPA ya que inyecciones sistémicas de corticosterona aumentan la sensibilidad de neuronas dopaminérgicas del VTA a *inputs* excitatorios que conduce a una mayor liberación de DA en el *nacc*. Sin embargo, esto podría ser cierto para drogas como la cocaína

aunque en el caso de la heroína la recaída puede ocurrir independientemente de la secreción de corticosterona.

De igual manera, existen evidencias de que los glucocorticoides (GC) pueden constituir un factor determinante de hiperactividad patológica de las neuronas dopaminérgicas: 1) Un incremento de GC puede inducir cambios de conducta similares a los atribuidos a un refuerzo de la actividad dopaminérgica; por ejemplo, altos niveles de GC pueden generar en humanos modificaciones del humor, como euforia o psicosis, e incrementar la tendencia a desarrollar auto-administración de drogas de abuso en animales. 2) La administración de GC incrementa la concentración extracelular de dopamina *in vitro* e *in vivo* y facilita conductas dependientes de la dopamina; la suprarrenalectomía reduce casi a la mitad la concentración extracelular basal de dopamina en el núcleo accumbens. (*Los GC pueden modular la concentración extracelular de dopamina actuando directamente en las neuronas dopaminérgicas, donde podrían: a) incrementar la síntesis de DA por aumento de la actividad de la tirosina-hidroxilasa; b) reducir el catabolismo de la dopamina por disminución de la actividad de la MAO; y c) disminuir la recaptación de DA*). 3) El bloqueo de la secreción de corticosterona inducida por estrés suprime la sensibilización de la actividad dopaminérgica inducida por estrés (modelo experimental de psicosis aguda). En definitiva, la secreción de GC inducida por estrés puede constituir un mecanismo a través del cual los estímulos estresantes pueden operar sensibilizando la respuesta de las neuronas dopaminérgicas a las drogas.

Así pues, si tenemos en cuenta que: a) la secreción de GC por la glándula adrenal es una de las principales respuestas biológicas al estrés; b) las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas expresan receptores para GC; y c) el estrés incrementa la actividad dopaminérgica y, de forma especial, la respuesta dopaminérgica a las drogas, se puede admitir la interacción estrés-glucocorticoides-neuronas dopaminérgicas mesolímbicas como parte de la cadena fisiopatológica determinante de la vulnerabilidad a las drogas.

Resumiendo, los GC estimulan la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas y estos efectos son mayores en los animales vulnerables a la autoadministración de psicoestimulantes. La secreción de GC inducida por estrés puede representar el mecanismo por el que los estímulos estresantes sensibilizan la respuesta de las neuronas dopaminérgicas a las drogas y aumentan la vulnerabilidad a las mismas.

En conjunto, todos estos estudios sugieren que el estrés puede activar las neuronas dopaminérgicas del VTA a través de la activación de la CPF y del *feedback* CRH-ACTH-corticosterona en la vía VTA-*nacc*. (Figura 30D. 2).

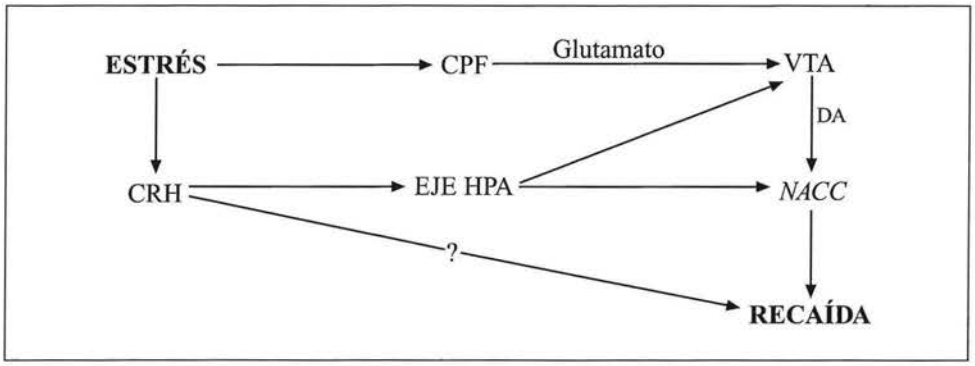


FIGURA 30D.2. Esquema de las vías mediante las cuales el estrés puede inducir recaída en la adicción a drogas.

Evidencias recientes sugieren que la SP puede jugar un importante papel en los mecanismos de recompensa a las drogas de abuso y en la adicción. El receptor NK1 se expresa en las regiones cerebrales del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico implicadas en el refuerzo positivo de los gratificantes naturales y de las drogas de abuso. En el estriado dorsal y ventral, el receptor NK1 se encuentra localizado exclusivamente en las grandes neuronas colinérgicas, colocalizado con receptores dopaminérgicos D2 y D5, que constituyen el 1-3% de la población neuronal del núcleo. Se ha propuesto la existencia de una sinapsis clave en el prosencéfalo basal (probablemente en la amígdala) entre colaterales que liberan SP y las grandes neuronas colinérgicas que expresan el receptor NK1. Dichas neuronas están implicadas en el aprendizaje asociativo y responden a estímulos que desencadenan una conducta operativa aprendida y gratificante. Sabemos que las situaciones de estrés en la infancia predisponen a la drogadicción y depresión en la vida adulta. Así, se puede especular con la idea de que las presiones ambientales en un cerebro inmaduro podrían alterar los circuitos de SP para que el niño pueda soportarlas y, a la vez, paradójicamente, hacerlos vulnerables a sufrir alteraciones de conducta en la vida adulta, cuando reaparezcan los agentes estresantes. De manera similar, las alteraciones en el sistema de SP durante la progresión de la adicción podrían ser responsables de las recidivas tras los tratamientos de desintoxicación exitosos.

CAPÍTULO 31

TRASTORNOS PSÍQUICOS Y ESTRÉS

I. MANIFESTACIONES PSÍQUICAS POR ESTRÉS

Durante la respuesta normal al estrés, el individuo reacciona, según el planteamiento clásico de Selye, con una fase de alerta, en la que se estimulan la atención, el juicio y las capacidades físicas, con lo que se puede hacer una evaluación de la situación y elaborar una estrategia adecuada; durante la fase de lucha tienen lugar respuestas adaptadas para intentar dominar la situación y conseguir un nuevo equilibrio; de esta forma se reducen las posibilidades de una repercusión negativa del estrés. Pero, cuando la situación de estrés es muy intensa, repetida o prolongada, pueden quedar sobrepasadas las respuestas adaptativas y la respuesta al estrés se vuelve patológica, apareciendo trastornos de adaptación, transitorios o duraderos, que evolucionan por su propia cuenta aunque haya desaparecido la situación de estrés. Desde el punto de vista psíquico, dichos trastornos de adaptación entrañan reacciones emocionales, inmediatas o diferidas y breves o duraderas.

Reacciones emocionales

1. Reacciones emocionales inmediatas

Las reacciones emocionales inmediatas pueden ser de ansiedad aguda (crisis de angustia) o reacciones delirantes agudas.

- ***Crisis de angustia***. La crisis de angustia puede sobrevenir cuando la situación estresante conlleva una carga emotiva importante; la sintomatología es la que definimos al hablar de trastorno de pánico. La duración suele ser de algunos minutos y, ocasionalmente, varias horas. La existencia de una persona que tranquiliza al paciente suele acortar la duración de la crisis que, una vez

finalizada, deja una cierta sensación de lasitud. Una forma menor de reacción ansiosa aguda es la denominada ansiedad de rendimiento que tiene lugar antes de una determinada acción como puede ser enfrentarse a un examen, dar una conferencia, una prueba de competición deportiva, etc. y que generalmente desaparece en el momento en que tiene lugar la acción objeto de la respuesta ansiosa; así, el estudiante que empieza el examen suele experimentar mejoría de los síntomas previos, no impidiéndole la realización de la prueba; pero, cuando persiste, disminuyen las capacidades de la persona para enfrentarse con la situación, lo que produce una significativa disminución de su rendimiento.

• ***Reacción delirante aguda***. Este cuadro aparece raramente y, cuando lo hace, es en el contexto de un suceso excepcional, no superando los tres días de duración. Clínicamente puede expresarse de varias formas: como un acceso delirante breve, como un episodio de características maníacas o de tipo melancólico (circunstancia esta última en que predomina la postración), o como un estado confusional.

2. Reacciones emocionales diferidas

Las reacciones emocionales diferidas pueden ser de corta duración o prolongadas.

• La reacción emocional diferida de corta duración consiste en una reacción de ansiedad aguda de algunas horas de duración, que se produce, de forma brusca, cuando ha pasado el peligro de una situación catastrófica que el individuo parece haber superado inicialmente con aparente normalidad.

• Las reacciones emocionales diferidas prolongadas pueden ser: a) crisis de angustia recurrente, de breve duración en relación con sucesos mayores o de situaciones estresantes menores cotidianas; tienen lugar de forma espontánea, aunque siempre en relación con el traumatismo estresante, bien sea por simple evocación bien por persistencia de la situación; b) trastornos de tipo fóbico (generalmente del tipo de agorafobia o de fobia social) con las correspondientes conductas de evitamiento; y c) estados depresivos, que aparecen en el contexto de ansiedad prolongada, ligada a situaciones de frustración persistente, en que el paciente tiene la sensación de que no puede hacer nada para que su situación evolucione; antes de expresar una sintomatología depresiva manifiesta, el paciente experimenta primero, sentimiento de rebeldía y de menos-precio, después.

• Una reacción retardada con entidad propia es el trastorno de estrés post-traumático (PTSD).

Tanto el PTSD como el síndrome de estrés agudo, que trataremos posteriormente, constituyen los denominados síndromes de estrés.

Trastorno de estrés postraumático (PTSD)

El trastorno de estrés postraumático (DSM-IV) es un trastorno de ansiedad que aparece en personas que o bien han experimentado o bien han sido espectadores de un suceso que implica muerte, amenaza de muerte, herida grave o un riesgo a la integridad física de uno mismo o de otros y que produce en la persona una reacción intensa de miedo, de indefensión o de horror. En líneas generales las situaciones conducentes a este trastorno son dos: catastróficas, por fenómenos naturales o accidentales, o situaciones provocadas por el propio ser humano que daña a otros. Junto a esto tienen que darse una serie de síntomas cuya duración debe ser superior a un mes.

Criterios para el diagnóstico del trastorno de estrés postraumático según el DSM-IV (APA, 1994)

A. La persona ha estado expuesta a un acontecimiento traumático en el que han existido 1 y 2:

1. La persona ha experimentado, presenciado o le han explicado uno (o más) acontecimientos caracterizados por muertes o amenazas para su integridad física o la de los demás.
2. La persona ha respondido con un temor, una desesperanza o un horror intensos. Nota: en los niños estas respuestas pueden expresarse en comportamientos desestructurados o agitados.

B. El acontecimiento traumático es reexperimentado persistentemente a través de una (o más) de las siguientes formas:

1. Recuerdos del acontecimiento recurrentes e intrusos que provocan malestar y en los que se incluyen imágenes, pensamientos o percepciones. Nota: en los niños pequeños esto puede expresarse en juegos repetitivos donde aparecen temas o aspectos característicos del trauma.
2. Sueños de carácter recurrente sobre el acontecimiento, que produce malestar. Nota: en los niños puede haber sueños terroríficos de contenido irreconocible.
3. El individuo actúa o tiene la sensación de que el acontecimiento traumático está ocurriendo (se incluye la sensación de estar reviviendo la experiencia, ilusiones, alucinaciones y episodios disociativos de *flashback*, incluso los que aparecen al despertarse o al intoxicarse). Nota: los niños pequeños pueden reescenificar el acontecimiento traumático específico.
4. Malestar psicológico intenso al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan un aspecto del acontecimiento traumático.

5. Respuestas fisiológicas al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan un aspecto del acontecimiento traumático.

C. Evitación persistente de estímulos asociados al trauma y embotamiento de la reactividad general del individuo (ausente antes del trauma), tal y como indican tres (o más) de los siguientes síntomas:

1. Esfuerzos para evitar pensamientos, sentimientos o conversaciones sobre el suceso traumático.
2. Esfuerzos para evitar actividades, lugares o personas que motivan recuerdos del trauma.
3. Incapacidad para recordar un aspecto importante del trauma.
4. Reducción acusada del interés o la participación en actividades significativas.
5. Sensación de desapego o enajenación frente a los demás.
6. Restricción de la vida afectiva (por ejemplo: no espera obtener un empleo, casarse, formar una familia o, en definitiva, llevar una vida normal).

D. Síntomas persistentes de aumento de la activación (*arousal*) (ausente antes del trauma), tal y como indican dos (o más) de los siguientes síntomas:

1. Dificultades para conciliar o mantener el sueño
2. Irritabilidad o ataques de ira
3. Dificultades para concentrarse
4. Hipervigilancia
5. Respuestas exageradas de sobresalto

E. Estas alteraciones (síntomas de los Criterios B, C y D) se prolongan más de un mes.

F. Estas alteraciones provocan malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

Especificar si:
Agudo: si los síntomas duran menos de tres meses. Crónico: si los síntomas duran tres meses o más.
De inicio demorado: entre el acontecimiento traumático y el inicio de los síntomas han pasado como mínimo seis meses.

Manifestaciones sintomáticas

1. Manifestaciones que evidencian que el acontecimiento se vuelve a experimentar de forma persistente, como son: pesadillas recurrentes y rumiaciones mentales

sobre el suceso, conductas y sentimientos como si el suceso estuviera ocurriendo de nuevo, malestar psicológico intenso o reactividad fisiológica cuando el sujeto se expone a estímulos que recuerdan o simbolizan algún aspectos del suceso.
2. Esfuerzo por evitar: a) pensar o hablar sobre el suceso traumático; b) lugares, personas o actividades que recuerden el suceso; incapacidad para recordar aspectos básicos del suceso; alteraciones afectivas, sentirse extraño respecto a los demás; sensación de futuro acortado e incierto, etc.
3. Síntomas persistentes de hiperactivación, que no existían antes del suceso traumático, como son: trastornos del sueño, volverse muy irritables, dificultad para concentrarse, hipervigilancia y respuesta exagerada de alarma (por ejemplo, reacciones de sobresalto, espontánea o desencadenada por estímulos banales, que se acompañan de crisis de llanto con hiperactividad neurovegetativa).

Todo esto supone para la persona, además del sufrimiento que experimenta, una seria dificultad en la vida ordinaria en los aspectos social, familiar y laboral.

La evolución de este trastorno es variable; en algunos casos se puede producir la curación espontánea, pero en otros muchos la evolución es duradera y puede complicarse con depresión, alcoholismo, dependencia de drogas, etc. En el trastorno de estrés postraumático crónico hay que tener en cuenta la posibilidad de que tengan lugar fenómenos disociativos, como la amnesia psicógena respecto al suceso traumático con lo que, en caso de que presenten alteraciones como las descritas anteriormente, existe la posibilidad de que no se pueda establecer el verdadero origen de las mismas. Se han señalado diversos factores de cronificación del PTSD como el grado de vulnerabilidad al trauma, la ausencia de preparación para el suceso y de recursos adecuados de afrontamiento, la ausencia de apoyo social y de un tratamiento eficaz, la acumulación de estresores, entre otros. Una mayoría de pacientes (alrededor del 60%) se recupera a lo largo del tiempo, pero otros muestran una alteración progresiva del sistema de respuesta de estrés con cronificación del trastorno, en cuyo caso destaca la existencia del hipocortisolismo, de hiperactividad simpática mantenida y excesiva secreción de CRH, disfunción mnésica y recuerdos traumáticos recurrentes.

Algunos autores (van der Kolk, B y Herman, J) han propuesto el diagnóstico de "PTSD complejo" para aquellos casos en que la situación traumática se ha producido repetidamente y a lo largo de mucho tiempo, de tal forma que la prolongada exposición a la situación traumática condiciona el desarrollo de la personalidad del individuo. Corresponde a situaciones de cautiverio, prisioneros en campos de concentración, abuso sexual prolongado, víctimas de tortura. Violencia doméstica, abuso físico y emocional, explotación sexual, etc. Las consecuencias de este trauma conducen a una degradación de la identidad y de la vida de relación que provocan: a) dificultades para regular el afecto (disforia persistente, preocupación crónica

suicida, autolesiones, cólera explosiva o muy inhibida, sexualidad compulsiva o sumamente inhibida; b) alteraciones de la conducta (amnesia o hipermnesia de acontecimientos traumáticos, episodios disociativos transitorios, despersonalización/ desrealización,); c) alteraciones en la autopercepción (sensación de impotencia, vergüenza, culpa o autoculpa, sensación de deshonra, sensación de ser totalmente diferente a los demás); d) alteraciones en la percepción del perpetrador (preocupación por la relación con el perpetrador, atribuciones irreales de poder total sobre el perpetrador, idealización o gratitud, sensación de tener una relación especial o sobrenatural, aceptación del sistema de creencias o racionalizaciones del perpetrador); e) dificultades en las relaciones con otros (aislamiento, ruptura de raciones íntimas, búsqueda repetida de un rescatador, desconfianza constante, fracasos repetidos de autodefensa); y f) alteraciones de los sistemas de significado (pérdida de la fe, sensación de desesperanza y desesperación).

Alteraciones biológicas

Diversos estudios ponen de manifiesto una serie de alteraciones biológicas, tales como:

- Hipocortisolemia.
- Aumento significativo del número de receptores linfocitarios a los glucocorticoides, en comparación con sujetos control.
- Con el test de la dexametasona: un porcentaje significativamente inferior de "no supresores" en comparación con los resultados obtenidos en los pacientes con depresión mayor y tasas de cortisol post-dexametasona disminuidas con relación a los sujetos control.
- Disminución de la respuesta del ACTH al CRH exógeno sin modificación notable de los niveles basales de cortisol.

Estos resultados se han tratado de justificar mediante diversas hipótesis:

a) Así, para algunos, las tres primeras alteraciones descritas serían debidas a un aumento de la sensibilidad de los mecanismos de *feedback* del eje HPA.
b) Para otros, en el síndrome de estrés postraumático existirían episodios secretores paroxísticos e intermitentes de CRH que cursarían lógicamente con hiperactividad del eje HPA; estos episodios podrían no aparecer durante el test con dexametasona.
c) Finalmente, se ha sugerido que existiría una desensibilización de los receptores hipofisarios al CRH en respuesta a una hipersecreción endógena persistente de dicho neuropéptido. Algunos autores (Bremner, JD et al., 1997) han encontrado un incremento de la concentración de CRH en el LCR de pacientes con PTSD.

Estudios realizados con víctimas de violación (Yehuda, R et al., 1998) o sujetos que han sufrido un accidente de circulación (McFarlane, AC et al., 1997) muestran que en pacientes que desarrollarán un PTSD después del trauma, los niveles de cortisol son menores que en los que evolucionarán a la depresión o no presentarán ningún trastorno psiquiátrico.

• Recientemente se ha informado de concentraciones significativamente más altas de IL-1β en pacientes con PTSD, respecto de controles sanos. Maes, M et al. (1999), partiendo del hecho de que el estrés psicológico se asocia en humanos con aumento de secreción de citocinas pro-inflamatorias, como la IL-6, llevaron a cabo un estudio con pacientes afectados de PTSD mostrando que, respecto a controles sanos, las concentraciones de IL-6 y IL-6Rs estaban significativamente más elevadas. Dentro del grupo de pacientes con PTSD, la concentración de IL-6Rs era superior en los que presentaban depresión. No se encontró ninguna relación significativa entre IL-6 y IL-6Rs y medidas de severidad del PTSD. Los autores sugieren que el PTSD se asocia con un notable incremento de IL-6 y que la secreción inducida por estrés de citocinas proinflamatorias está involucrada en la modulación catecolaminérgica de la reacción de ansiedad.

• Otros informes señalan que en el PTSD crónico relacionado con el combate se encuentra alterado el sistema tiroideo y que esta alteración puede seguir siendo detectada incluso muchos años después. Así, en veteranos de Vietnam con PTSD crónico se ha informado de un perfil tiroideo inusual consistente en niveles elevados de T3 libre y total, T4 total y globulina fijadora de tiroxina (TBG), sin alteración en los valores de T4 libre y la TSH. Asimismo se ha hallado, en una pequeña muestra de veteranos de Vietnam, una correlación significativamente positiva entre T3 total, T3 libre y síntomas de hiperactivación. Un estudio con veteranos de la Segunda Guerra Mundial con y sin PTSD, mostró alteraciones similares, es decir, aumento de T3 libre y total, sin elevación de T4 libre y la TSH, así como una relación entre T3 libre y total y síntomas de hiperactivación (Wang, S et al., 1999).

• La actividad sérica de la prolil-endopeptidasa está alterada en trastornos como depresión y esquizofrenia. Esta enzima se localiza en el citosol, es muy activa en el cerebro y otros tejidos, y cataboliza péptidos que contienen prolina rompiendo el enlace peptídico en la porción carboxílica de dicho aminoácido; por ello, degrada neuropéptidos como sustancia P, AVP, LHRH, TRH, oxitocina, neurotensina, bradicinina y AII. Maes, M et al (1999) llevaron a cabo una investigación con pacientes diagnosticados de PTSD mostrando que la actividad de la prolil-endopeptidasa en los mismos era, respecto de controles sanos, significativamente mayor y, en especial, en los que presentaban depresión mayor. No se encontró una correlación entre actividad sérica de la enzima y severidad de los síntomas de PTSD.

Alteraciones de neurotransmisores en el PTSD

Algunos autores (Southwick, SM et al., 1999) han sugerido una desregulación catecolaminérgica y serotoninérgica en el PTSD:

A. La desregulación catecolaminérgica se basa en: a) el aumento exagerado de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial cuando los pacientes son sometidos a recuerdos visuales o auditivos del trauma; b) al aumento de la excreción urinaria de catecolaminas en 24 horas; c) a la disminución del número de receptores α_2-adrenérgicos plaquetarios; d) a la exagerada respuesta conductual, cardiovascular y bioquímica así como a la disminución del metabolismo cortical cerebral tras la administración de yohimbina (la yohimbina es un antagonista de receptores α_2-adrenérgicos que estimula la liberación de noradrenalina en el cerebro); f) a la eficacia clínica de agentes bloqueantes β-adrenérgicos. La administración de yohimbina a 26 pacientes con PTSD puso de manifiesto un aumento de los síntomas de ansiedad y de PTSD y, en once de los mismos (42%), una crisis de pánico.

B. La desregulación serotoninérgica en el PTSD se basa en síntomas frecuentes de agresión, impulsividad, depresión y suicidio, respuesta atenuada de la prolactina a la fenfluramina, disminución de la unión de paroxetina a las plaquetas, exagerada reactividad a la meta-clorofenilpiperazina (m-CPP) y a la eficacia clínica de los inhibidores de la recaptación de serotonina en este tipo de pacientes. La administración de m-CPP (que se utiliza para probar la actividad serotoninérgica) origina, en pacientes con PTSD, aumento de ansiedad e incremento de los síntomas de PTSD así como al incremento de la presión diastólica en bipedestación. Ataques de pánico se desencadenaron en 8 de 26 pacientes, si bien en este caso los pacientes afectados fueron distintos a los que tuvieron crisis de pánico con la administración de yohimbina. Estos datos han sugerido, pues, que alteraciones en la adrenalina (ADR), noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) pueden ser relevantes en síntomas presentes en sujetos con PTSD como son hipervigilancia, sobresalto exagerado, irritabilidad, impulsividad, agresión, recuerdos intrusivos, humor deprimido y suicidio. También han hecho pensar en la presencia de dos subgrupos neurobiológicos de pacientes con PTSD: a) con un sistema noradrenérgico sensibilizado y b) con un sistema serotoninérgico sensibilizado.

Además de los dos sistemas indicados, existen evidencias que implican a los sistemas glutamatérgico y gabaérgico en la psicobiología del PTSD. El glutamato, que como sabemos es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central, actúa sobre diversos receptores (ver capítulo 9), dos de los cuales tienen gran importancia en la psicobiología del PTSD: el NMDA y el AMPA. El AMPA está ligado al proceso de la percepción, mientras que la

codificación de la memoria de trabajo requiere la activación de ambos, AMPA y NMDA. Por su parte, el GABA ejerce sus efectos a través de su unión al receptor $GABA_A$ (el receptor más abundante del cerebro), que inhibe la activación de la mayoría de las neuronas. Tanto a nivel cortical como subcortical, el glutamato estimula los citados receptores que, en paralelo, propician que las interneuronas gabaérgicas liberen GABA. Por tanto, la liberación de glutamato y GABA ocurre a la vez y el fino balance entre la función excitadora del glutamato y la inhibidora GABA evita un excesivo nivel de transmisión excitadora que podría tener consecuencias adversas. Las consecuencias de un estrés extremo posiblemente son mediadas por una regulación a la baja del sistema gabaérgico, que permite una excesiva activación del sistema glutamatérgico que a su vez provoca un almacenamiento de la memoria de trabajo (Collingridge, GL & Bliss, TV; 1995). Se ha especulado con la idea de que el PTSD sería la consecuencia de una excesiva estimulación del sistema NMDA, que desencadenaría un excesivo flujo de iones Ca^{2+} en las neuronas postsinápticas que podría generar recuerdos profundamente arraigados (posible mecanismo de génesis de los *flashbacks*). Por otra parte, los iones Ca^{2+} son tóxicos para las células y pueden provocar citoxicidad y muerte celular, lo cual podría explicar la pérdida celular detectada en el PTSD. A su vez, anomalías en la inhibición GABAérgica podrían generar un incremento de la conciencia, o respuesta, al estrés (Nutt, DJ, 2000). Otras explicaciones propuestas están relacionadas con la liberación, durante la reexperimentación de recuerdos traumaticos, de benzodiacepinas endógenas productoras de ansiedad que actúan sobre receptores GABAérgicos (Davidson, J, 1988).

Estructuras cerebrales implicadas en el PTSD

Diversas estructuras comprometidas en el procesamiento emocional como son la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo, el córtex orbitofrontal y medial, el tálamo y el locus cerúleus están implicadas en el PTSD. Estas estructuras están interrelacionadas funcionalmente y los cambios estructurales y funcionales de dichas regiones conducirán a la aparición de los síntomas de PTSD.

1. La amígdala, como sabemos, está implicada en el procesamiento de las emociones y junto con el hipocampo interviene en el mecanismo de recuerdo emocional de forma que la primera se relaciona con el recuerdo emocional implícito y el hipocampo con el recuerdo emocional explícito. La amígdala parece ser hiperactiva a los estímulos relacionados con el trauma (Nutt, DJ; Malizia, AL 2004). En pacientes con PTSD se ha encontrado, respecto de sujetos normales, mayor respuesta de sobresalto ante diversos estímulos.

2. El hipocampo, como sabemos, es una estructura muy vulnerable al estrés. En pacientes con PTSD (excombatientes o víctimas de abuso sexual en la infancia) se ha constatado un déficit en la memoria verbal declarativa asociada a la región CA3 del hipocampo (recordemos que esta área responde fundamentalmente a los glucocorticoides por la presencia de receptores específicos, lo que explicaría su vulnerabilidad al estrés y la depresión; por el contrario, la corteza CA1 responde a los esteroides sexuales). Esta disfunción puede estar relacionada con las dificultades de estos pacientes para recabar de manera ordenada y secuencial sus recuerdos, situarlos en el tiempo y espacio adecuados e incluso con la amnesia de aspectos de la situación traumática; de la misma manera la disfunción hipocampal puede relacionarse también con los recuerdos intrusivos y los *flashback* (sensación de estar reviviendo la experiencia). Desde el punto de vista anatómico el hipocampo muestra reducción de su volumen.

3. El hipotálamo prepara al organismo para actuar ante las demandas ambientales que exigen un sobreesfuerzo. Como sabemos, está involucrado en las respuestas a medio y largo plazo al estrés por su implicación en el eje neuroendocrino y endocrino.

4. El córtex medial y orbitofrontal, que se relaciona aferente y eferentemente con la amígdala, el hipocampo y el septum, está implicado en la emoción y en la conducta social ya que modulan las respuestas emocionales inhibiendo la función de la amígdala. Los pacientes con PTSD muestran una disfunción de esta área con manifestaciones emocionales de tipo patológico. Estudios de PET muestran un descenso del flujo sanguíneo en ambas zonas del córtex en pacientes sometidos a imágenes y ruidos de combate.

5. El tálamo es una estructura fundamental en el procesamiento emocional al interconectar las estructuras límbicas con la corteza y las vías de información de estímulos auditivos, visuales y somestésicos; no parece resultar afectado por un suceso traumático.

6. Hammer, MB et al. (1999) han sugerido que en el PTSD existiría una disfunción de la corteza cingulada anterior (región del cerebro que parece estar involucrada en el miedo condicionado). Esta alteración funcional facilitaría respuestas emocionales exageradas y conductuales (hiperarousal) a estímulos condicionados. Así pues, en la fisiopatología del PTSD la región del córtex cingulado anterior sería un componente importante dentro de un circuito nervioso integrado por dicha región, la amígdala y el locus cerúleus. Según este modelo las proyecciones noradrenérgicas eferentes del locus cerúleus serían las responsables de la disfunción del cingulado anterior.

Reacciones psicofisiológicas de los pacientes con PTSD

Diversas investigaciones han analizado las reacciones psicofisiológicas de los pacientes con PTSD respecto de los que, habiendo experimentado situaciones análogas, no desarrollan el trastorno. En líneas generales, los registros de variables fisiológicas llevados a cabo con veteranos de guerra durante la imaginación del evento traumático han puesto de manifiesto reacciones cardiovasculares más intensas (ritmo cardíaco y presión arterial) en ellos que en los sujetos de control, siendo menos fiables para discriminar entre grupos determinaciones como la conductancia de la piel o el electromiograma frontal. Aunque no todos los estudios coinciden en una mayor actividad autonómica tanto basal como post-estímulo en pacientes con PTSD, hay que destacar el hecho de que en los mismos no existe hiperrespuesta de la actividad autonómica ante estímulos mentales (test matemático) o emocionales (película desagradable) y sí, en cambio, a los estímulos relacionados con el trauma. Algunos autores (Shalev, AY et al., 1998) informan de que una mayor frecuencia cardíaca después del trauma se asocia con el desarrollo posterior de PTSD, si bien otros investigadores no confirman estos hallazgos (Blanchard, EB et al., 2002).

Estudios de neuroimagen en los pacientes con PTSD

Estudios de neuroimagen en pacientes con PTSD han mostrado cambios en la estructura y función del cerebro que pueden ser la base de los síntomas del PTSD. Dos áreas del cerebro que han sido implicadas de forma consistente en este síndrome incluyen el hipocampo y la corteza prefrontal. Diversos estudios con RMN han puesto de manifiesto que el PTSD se asocia con una disminución del volumen del hipocampo. Así, estudios llevados cabo con veteranos de la guerra de Vietnam, han puesto de manifiesto una significativa reducción del tamaño de ambos hipocampos. Este hallazgo se ha correlacionado, directamente, con la exposición al combate lo que sugiere que el estrés postraumático puede ocasionar daño en el hipocampo. De forma similar, se puede considerar como un factor de riesgo de PTSD en el combate un menor volumen del hipocampo (Gurvits, TV et al., 1996). También ha sido estudiado mediante RMN el tamaño del hipocampo en mujeres víctimas de abuso sexual severo en la niñez. La determinación del tamaño del hipocampo en veintiuna mujeres que habían sufrido una situación estresante como la señalada, mostró una reducción del 5% en el tamaño del hipocampo izquierdo con respecto a mujeres normales; el derecho también era menor pero sin significación estadística. La reducción del hipocampo izquierdo correlacionó positivamente con los síntomas disociativos pero no con los índices de funcionamiento de la memoria explícita (Stein, MB et al., 1997). Otro estudio con 17 adultos que sufrieron abuso físico y sexual en la infancia y presentaban criterios de PTSD secundario a dicho trauma

mostró que el volumen del hipocampo izquierdo era un 12% menor que el de sujetos de control emparejados en edad, sexo, raza, tamaño corporal y años de abuso de alcohol, sin que se pusieran de manifiesto diferencias de volumen en otras estructuras cerebrales, utilizadas como elementos de comparación, como amígdala, caudado y lóbulo temporal (Bremner, JD et al., 1997).

Estudios con PET han mostrado, asimismo, una disfunción de la corteza prefrontal medial y orbital en respuesta a recuerdos traumáticos y durante la provocación de síntomas de PTSD. Así, Bremner, JD et al. (1999) estudiaron el flujo sanguíneo cerebral con PET en veteranos de la guerra de Vietnam con y sin PTSD, durante la exposición a imágenes y sonidos, unos de carácter neutro y otros relacionados con el combate. La exposición a las condiciones experimentales traumáticas originó en los veteranos con PTSD, pero no en los veteranos sin PTSD, una disminución del flujo sanguíneo en la corteza prefrontal medial (área 25), área que se ha pretendido juega un papel en la emoción a través de la inhibición de la sensibilidad de la amígdala. Los sujetos no afectados de PTSD presentaron mayor activación del cingulado anterior (área 24) respecto a los pacientes con PTSD. También se encontraron diferencias en la respuesta del flujo cerebral en áreas involucradas en la memoria y el procesamiento visual-espacial que incluyen el cingulado posterior (área 23), la corteza precentral y la corteza parietal inferior y giro lingual. Los autores sugieren que las alteraciones funcionales en áreas corticales y subcorticales cerebrales involucradas en la memoria, en el procesamiento visual-espacial y en la emoción dan soporte a los síntomas presentes en los pacientes con PTSD. Otros autores, que han estudiado en veteranos de Vietnam diagnosticados de PTSD el efecto de estresores de laboratorio (ruidos de combate) sobre el flujo de sangre en la corteza cerebral, han observado incrementos significativos del flujo en la corteza prefrontal medial en los pacientes pero no en controles sanos, mostrando además una correlación con otras medidas de respuesta de estrés. Estos autores, pues, sugieren que en la fisiopatología del PTSD está involucrada la corteza prefrontal medial (Zubieta, JK et al., 1999).

Liberzon, I et al. (1999) estudiaron con SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) 14 veteranos de la guerra de Vietnam con PTSD, 11 combatientes normales y 14 sujetos de control sometidos a una sesión de ruido blanco y otra de ruidos de combate. La activación cerebral se produjo en los tres grupos en el giro cingulado anterior/prefrontal medio, pero sólo en los pacientes con PTSD se produjo la activación a nivel de núcleo *accumbens* y amígdala izquierda.

También han sido objeto de estudio con técnicas de PET otras situaciones traumáticas como el abuso físico o sexual en la infancia. En 23 mujeres con historia de abuso sexual en la infancia, algunas con diagnóstico de PTSD, se estudió el flujo

sanguíneo cerebral mientras escuchaban un relato neutro y otro de carácter traumático relacionado con sucesos de abuso sexual en la niñez. En las mujeres con PTSD el recuerdo del abuso implicó una disfunción de la corteza prefrontal medial (giro subcalloso - área 25 - y cingulado anterior - área 32), del hipocampo y de la corteza de asociación visual. También se observó una activación en el cingulado posterior (área 31) y en la corteza motora (Bremner, JD et al., 1999).

Un estudio reciente de Shin, LM et al. (2006) con 16 bomberos, la mitad con PTSD, en que se investigó el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) durante la realización de una tarea *word-stem completion* (tarea basada en completar inicios de palabras), muestra un FSCr más alto en el hipocampo y en la amígdala izquierda del grupo con PTSD respecto del grupo control; asimismo, dentro del grupo con PTSD, la severidad de los síntomas se asoció positivamente con el FSCr en hipocampo y región parahipocampal.

Factores de vulnerabilidad de PTSD

No todas las personas que han sufrido experiencias traumáticas estresantes presentan este síndrome, bien de forma completa, bien como un subconjunto de síntomas. Por ello, se considera que existen diversos factores de vulnerabilidad que pueden ser diferenciados en pretraumáticos, peritraumáticos y postraumáticos.

A. Factores pretraumáticos

- Factores genéticos predisponentes.
- Factores psicológicos. Los síntomas del PTSD están en función del condicionamiento clásico y el aprendizaje instrumental; es decir, la respuesta de temor inducida por estímulos que se asociaron, originalmente, con el suceso traumático suponen un condicionamiento clásico; los estímulos neutros asociados a estímulos aversivos pueden inducir ansiedad, despertar y temor. Una vez que se han establecido los síntomas se mantienen por un mecanismo de aprendizaje instrumental: las respuestas elusivas se refuerzan ya que, evitando los estímulos, se impide la presentación de sentimientos y pensamientos desagradables.
- Factores biológicos: sistemas hormonales hiperactivados y disminución del tamaño del hipocampo.
- Factores individuales, como: 1) sexo: las mujeres presentan el doble de posibilidades de desarrollar el PTSD, respecto de los hombres; 2) edad: adultos jóvenes, menores de 25 años; c) salud física deteriorada; d) historia familiar de trastornos psiquiátricos; 3) existencia de psicopatología premórbida; 4) antecedentes de otros traumas [Bremner, JD et al., (1993) evaluaron en una

muestra de 66 veteranos de la guerra de Vietnam – treinta y ocho con PTSD y veintiocho sin PTSD – la proporción de los que habían sufrido abuso físico o sexual en la infancia, encontrando que los veteranos de Vietnam con PTSD presentaban además de una mayor proporción de abuso físico en la infancia – 26% vs 7% –, una proporción significativamente más alta de sucesos traumáticos totales antes de alistarse en el ejército que los pacientes sin PTSD]; 5) niveles acentuados de dificultad psicológica general; 6) manera de enfrentarse a situaciones disfuncionales; y 7) estilos atributivos. Estudios recientes (Yehuda R., 1999) han demostrado un aumento de predominio de PTSD en niños de padres supervivientes del Holocausto, lo que indicaría un aumento de vulnerabilidad a PTSD en miembros familiares de supervivientes de una situación traumática, si bien resulta difícil saber si esta vulnerabilidad está relacionada con fenómenos biológicos o genéticos; 8) exposición temprana a violencia física o emocional; 9) eventos vitales estresantes: muertes recientes, divorcio, paro, etc.

B. Factores peritraumáticos

Hacen referencia a las características del suceso, entre las cuales hay que distinguir: a) Severidad del trauma: los traumas más severos tienen mayores posibilidades de desarrollar un PTSD; estos traumas incluyen, con frecuencia, la percepción de que la vida se encuentra seriamente amenazada o de que existe la posibilidad de sufrir lesiones graves. b) Naturaleza del trauma: es más probable que se pueda generar un PTSD cuando el suceso traumático es ocasionado por otra persona (asaltos, torturas, violaciones), siendo, por tanto, menor cuando la naturaleza del suceso es de carácter impersonal (por ejemplo, un desastre natural).

C. Factores postraumáticos

Como son un pobre apoyo familiar y social, el desarrollo de un trastorno por estrés agudo o determinadas reacciones inmediatas postrauma como la disociación peritraumática o síntomas evitativos traumáticos tempranos.

Un metaanálisis de estudios llevados a cabo con población civil y con veteranos de guerra muestra que existen factores de riesgo pre- y peritraumáticos que pueden ser diferenciados en tres categorías: a) factores que predicen PTSD en algunas poblaciones pero no en otras, como sexo, edad a la que se sufrió el trauma y raza; b) factores tales como el nivel educacional, existencia de un trauma previo y antecedente de adversidad sufrida en la niñez, que predicen PTSD más consistentemente pero que varía según la población estudiada y los métodos utilizados; c) factores que tienen efectos de predicción más uniformes como son

los antecedentes psiquiátricos personales, historia de abuso en la niñez y antecedentes familiares psiquiátricos. Para los autores, ninguno de estos factores considerados individualmente tiene un efecto significativo para predecir PTSD, pero la existencia de determinados factores durante o después del trauma como un soporte social débil o ausente o una situación estresante vital tenían efectos más fuertes que los factores pretraumáticos (Brewin, CR et al., 2000).

PTSD y trastornos somáticos

El PTSD puede constituirse en factor de riesgo para otras patologías médicas. Algunos estudios con afectados de PTSD muestran su relación con diversas afecciones físicas así como con una mayor utilización de los servicios sanitarios. Sin embargo, estos resultados no se pueden aplicar a todos los grupos de afectados con PTSD dado que los resultados comunicados proceden fundamentalmente de los estudios médicos realizados con veteranos de la guerra.

El PTSD puede repercutir en la salud a través de una compleja interacción entre mecanismos biológicos y psicológicos. Los cambios neuroquímicos en el cerebro pueden tener efectos biológicos, psicológicos y de comportamiento sobre la salud. Así, estos cambios pueden originar vulnerabilidad a la hipertensión y a la enfermedad cardiaca aterosclerótica que podrían explicar, al menos en parte, la asociación del PTSD con los trastornos cardiovasculares. También pueden estar relacionados con alteraciones tiroideas y otras alteraciones hormonales y con el aumento de susceptibilidad a infecciones y a alteraciones inmunológicas asociadas al PTSD. Parte de los efectos psicológicos y de comportamiento del PTSD en la salud puede explicarse a través de la comorbididad psiquiátrica del PTSD, esencialmente con la depresión y trastornos de ansiedad. La hostilidad o la ira puede ser otro posible mediador entre el PTSD y alteraciones de la salid física. Y, finalmente, comportamientos de riesgo para la salud, como el tabaco, el abuso de sustancias, dieta inadecuada o la vida sedentaria pueden contribuir a los efectos negativos sobre la salud del PTSD.

Existen evidencias de que los problemas de salud más frecuentemente relacionados con el PTSD son los trastornos cardiovasculares, musculoesqueléticos y las afecciones gastrointestinales. Un estudio de Pavlovic, S & Sinanovic, O (1999), realizado con ex-combatientes de la guerra de Bosnia diagnosticados de PTSD, muestra que de los soldados que durante la guerra solicitaron ayuda psicológica y/o psiquiátrica el 47,1% presentó manifestaciones somáticas cardiovasculares; el 50,9%, gastrointestinales y el 31,4%, musculoesqueléticas (dolor de espalda); en otro grupo de soldados que después de la guerra estaban estabilizados o todavía seguían tratamiento médico, el 78,4% presentó manifestaciones cardiovasculares,

el 37,3%, gastrointestinales y el 43,1%, musculoesqueléticas. Farley, M & Patsalides, BM (2001), que estudiaron los síntomas somáticos de 86 mujeres con PTSD por abuso sexual o físico en la niñez, encuentran, respecto de mujeres sin dichos antecedentes, un número significativamente mayor de síntomas cardiovasculares, musculoesqueléticos, neurológicos, del sistema inmune y del aparato reproductor.

I. Respecto al aparato cardiovascular diversos estudios han mostrado una relación consistente entre la exposición a los eventos estresantes con resultado de PTSD y alteraciones cardiovasculares. Un metaanálisis de 34 estudios de evaluación de la frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y diastólica en afectados con PTSD muestra, como datos más relevantes, un significativo incremento de la frecuencia cardíaca y, en menor medida, de la presión arterial (Buckley, TC & Kaloupek, DG (2001). Otros autores que han estudiado la actividad cardiovascular de pacientes con PTSD mediante monitorización ambulatoria han encontrado un significativo incremento de la frecuencia cardíaca basal y una mayor variabilidad de la presión arterial sistólica (Beckham, JC et al., 2003) y mayor reactividad de la presión arterial en los períodos de distrés emocional que los no afectados por PTSD (Buckley, TC et al., 2004). En un estudio de Boscarino, JA (2004), diseñado para comparar la función cardiovascular de los veteranos de Vietnam con PTSD respecto a la de veteranos sin PTSD, son consignadas diversas alteraciones en el ECG en los afectados de PTSD. Después del correspondiente control para otros factores de riesgo como consumo de alcohol, peso, abuso actual de sustancias, hábito tabáquico y uso actual de medicación, se encontró una asociación del PTSD con alteraciones no específicas de ECG, con trastornos auriculoventriculares de la conducción y con la existencia de infartos de miocardio anteriores. Dado que este estudio incluyó solamente a los veteranos con PTSD severo, hay que hacer una interpretación cautelosa de estos resultados por cuanto se desconoce si los afectados con PTSD menos severo presentan las mismas alteraciones en el ECG. Kang, HK et al. (2006) encuentran mayor riesgo de hipertensión y de enfermedad isquémica crónica del corazón en un grupo de prisioneros de guerra con PTSD. Von Kanel, R et al. (2006) sugieren que una alteración de la coagulación en el PTSD puede representar una senda psicobiológica que favorecería la progresión de la aterosclerosis y las manifestaciones clínicas cardiovasculares.

II. También se ha demostrado que los sistemas gastrointestinal y musculoesquelético pueden asociarse al PTSD, si bien esta la relación no ha sido tan extensamente investigada como la relativa al sistema cardiovascular. De hecho los informes sobre síntomas gastrointestinales en el PTSD son relativamente escasos y los datos existentes relativos a las alteraciones funcionales gastrointestinales,

procedentes de estudios realizados con prisioneros de la II Guerra Mundial y de la guerra de Korea, pueden ser relacionadas, al menos en parte, con la desnutrición y las enfermedades infecciosas sufridas durante el cautiverio; no obstante, estudios de Solomon, Z & Mikulinzer, M (1987) y de van der Ploeg, HM & Kleijn, WC (2000) ponen de manifiesto la existencia de síntomas gastrointestinales en veteranos israelíes de la guerra y en prisioneros con PTSD en ambos casos. El primer estudio sistemático de carácter prospectivo llevado a cabo por Fass, R et al. (1995) muestra que un 61% de los veteranos del Vietnam afectados de PTSD cumplía criterios diagnósticos de síndrome de intestino irritable (SII) o dispepsia funcional, si bien la severidad percibida del PTSD no parecía ejercer influencia alguna en la severidad de los síntomas gastrointestinales. Irwin, C et al. (2006), encuentran una comorbididad PTSD-SII en un 36% de cincuenta pacientes con PTSD.

III. En relación a los síntomas musculoesqueléticos, diversos estudios muestran una relación entre PTSD y síntomas musculoesqueléticos. Beckhman, JC et al. (1997) observaron que el 80% de 129 veteranos de guerra presentaban dolor crónico en una o más localizaciones, especialmente en la zona dorsolumbar (77% de los casos). McFarlane, AC et al. (1994), que evaluaron la existencia de síntomas físicos en bomberos voluntarios, con y sin PTSD, encuentran una mayor proporción de afectados con PTSD, respecto de los no afectados, con dolor musculoesquelético de localización principalmente dorsolumbar. Un estudio reciente de Geuze, E et al. (2006) con afectados de PTSD muestra que los estímulos dolorosos de mayor intensidad producen un aumento de activación de la zona caudal de la corteza cingulada anterior, mientras que los de menor intensidad aumentan la actividad de la zona rostral.

IV. Aparato reproductor femenino: complicaciones del embarazo. Según los datos de un estudio de Seng, JS et al. (2001) con 2.219 mujeres diagnosticadas de PTSD el *odd ratio* era superior para determinadas complicaciones del embarazo, como embarazo ectópico, abortos espontáneos, hiperemesis, contracciones pretérmino y crecimiento fetal excesivo.

Otras afecciones como el asma pueden ser influidas negativamente por el PTSD. Fagan, J et al. (2003), en un estudio con 364 pacientes asmáticos, mostraron que el PTSD relacionado con el ataque terrorista del 11 de septiembre a la ciudad de New York fue un factor significativo de predicción de síntomas moderados-severos autoinformados de asma y de solicitud de asistencia médica, bien a los servicio de urgencia, bien a un médico en visita no programada. El número de síntomas de PTSD mostraron, asimismo, una relación relevante con los síntomas asmáticos moderados-severos y visitas no programadas

Función inmune en el PTS

Las manifestaciones sintomáticas que presentan muchos veteranos de la guerra del Golfo Pérsico, entre las que figuran afecciones cutáneas y dolor articular, junto con una alteración del equilibrio de las citocinas producidas por las células Th, han sugerido la posible implicación de una disfunción del sistema inmune celular o humoral.

Varios estudios han confirmado la existencia de diversas alteraciones inmunes en el PTSD. Inoue-Sakurai, C et al. (2000) muestran una disminución de la actividad de las células NK en supervivientes del terremoto de Hanshin-Awaji con síntomas de PTSD. Este estudio puso de manifiesto, asimismo, que un estilo de vida positivo tenía efectos favorables en dichos pacientes, aumentando la actividad de dichas células. Kawamura, N et al. (2001), en un estudio con 12 trabajadores con historia pasada de PTSD, encuentran una disminución del número de linfocitos, del número de células T y de la actividad de las células NK así como una disminución de IFN-γ y de IL-4, llegando a la conclusión de que el PTSD tiene efectos inmunosupresores duraderos. Altemus, M et al. (2003), en un estudio caso-control con mujeres con PTSD por abusos en la infancia, encuentran un aumento de la hipersensibilidad de tipo retardado, concluyendo que la reacción inflamatoria mediada por células es mayor en sujetos con PTSD. Sondergaard, HP et al. (2004), en un estudio con refugiados iraquíes, muestran una disminución de dos marcadores del sistema inmune innato: amiloide A sérico y proteína C reactiva. Boscarino, JA, partiendo de un estudio previo realizado con veteranos de la guerra de Vietnam (Boscarino, JA & Chang, J, 1999) que puso de manifiesto un incremento del número de leucocitos y de células T en los afectados con PTSD crónico, investigó la posible asociación del PTSD con enfermedades autoinmunes en un total de 2.490 veteranos del Vietnam. Los resultados de este análisis sugieren que el PTSD crónico, en particular el PTSD complejo, puede asociarse con la artritis reumatoide, la psoriasis, la diabetes tipo 1 y la enfermedad tiroidea. Además, los veteranos con PTSD comórbido mostraron mayor probabilidad de un incremento de células T, de una respuesta inmune hiperreactiva en el test de hipersensibilidad cutánea retardada, de superiores niveles de IgM y de menores niveles de dehidroepiandrosterona (Boscarino, JA, 2004). Glover, DA et al. (2005) señalan la existencia de un aumento del porcentaje de células CD4+ y una disminución del de células CD8+, con una atenuación de la actividad de las células NK, en un grupo de mujeres (madres de niños supervivientes de cáncer) con síntomas de PTSD. Altemus, M et al. (2006), en un estudio caso-control con mujeres con PTSD en el que investigaron *in vivo* dos medidas cutáneas de la función inmune (recuperación de la función barrera cutánea e hipersensibilidad de tipo retardado), que se mostraron incrementadas, sugieren la existencia de un refuerzo de la función inmune mediada por células en el PTSD. Estos autores no

encontraron diferencias significativas entre las mujeres con y sin PTSD respecto a los subconjuntos de linfocitos circulantes o a la expresión de los marcadores de linfocitos CD62, CD25 y CD45RO/CD45RA. En resumen, en el PTSD crónico existen alteraciones del sistema inmune constituidas, fundamentalmente, por un refuerzo de la inmunidad mediada por células.

Comorbididad del PTSD

El PTSD es un cuadro que presenta una alta comorbididad, alcanzando hasta un 80% en algunos estudios (Solomon, SD & Davidson, JR, 1997; Brady, KT, 1997). Trastornos afectivos o de ansiedad y abuso o dependencia de alcohol han sido consignados en un 66% y un 39%, respectivamente, en veteranos de Vietnam en un estudio del Centro para el Control de Enfermedades de EE.UU. (*Vietnam Experience Study,* 1988). En otro estudio sobre comorbididad en la población general llevado a cabo por Kessler, RC et al. (1995), el PTSD se asociaba con otro diagnóstico en el 17% de las mujeres y en el 12% de los hombres. Abuso de alcohol en los hombres, depresión mayor, trastornos de la conducta en hombres, fobia simple, fobia social, abuso de alcohol y agorafobia en mujeres son los trastornos asociados al PTSD más frecuentemente hallados en el citado estudio. La comorbididad puede incidir en la forma de presentación del PTSD de forma que, como sucede en ocasiones, los síntomas de depresión pueden figurar en un primer plano del PTSD, pudiendo conducir a un diagnóstico equívoco de depresión. Una alta tasa de suicidio después de una situación traumática severa ha sido consignada por Ferrada-Noli, M et al. (1998) en un estudio con 149 refugiados que habían sufrido personalmente o habían sido testigos forzosos de atrocidades bélicas, encarcelamiento con aislamiento, torturas, violencia sexual o ejecuciones. La prevalencia del comportamiento suicida fue perceptiblemente mayor entre los refugiados con el diagnóstico de PTSD que entre el resto. Los pacientes con comorbididad PTSD-depresión presentaron mayor ideación suicida que los que estaban afectados de PTSD sin depresión y los que no presentaban depresión manifestaron una frecuencia creciente de tentativas de suicidio.

Estudios recientes informan de una alta comorbididad PTSD-síntomas psicóticos (PTSD-SP), especialmente en veteranos de la guerra (Sautter, FJ et al., 1999; David, D et al., 1999; Kozaric-Kovacic, D & Borobecki, A, 2005), habiéndose sugerido que representa una forma severa de PTSD. Sautter, FJ et al. (2003) han mostrado que los pacientes con PTSD-SP presentan, respecto de pacientes con PTSD sin SP y de sujetos sanos de control, niveles de CRH en L.C.R. significativamente mayores. Estos datos implican alteraciones de la secreción de CRH en el PTSD con producción secundaria de síntomas psicóticos y apoyan la validez del PTSD-PS como un subtipo y una forma severa de PTSD.

Trastorno por estrés agudo

Se trata de un trastorno de ansiedad resultante de la exposición de una persona a un acontecimiento traumático por lo que su etiología es similar a la del PTSD. Se diferencia del PTSD porque suele empezar dentro de las cuatro semanas después del acontecimiento traumático y dura solamente de dos a cuatro semanas. Es un trastorno transitorio pero de una gravedad importante que aparece en un individuo que no presenta aparentemente trastorno mental alguno como respuesta a un estrés excepcional de carácter físico o psicológico. Situaciones de agotamiento físico o determinados rasgos personales premórbidos como la tendencia disociativa, la distonía o hiperactividad neurovegetativa y los estados disfóricos parecen facilitar su aparición. Suele comenzar a los pocos minutos de la exposición a la situación traumática pudiendo evolucionar hacia: 1) la resolución completa en un período de tiempo variable, generalmente no superior a un mes; 2) un trastorno de estrés postraumático (hasta en un 30% de los casos); 3) un síndrome de transformación persistente de la personalidad ligado generalmente a situaciones prolongadas de trauma persistente; 4) un síndrome amnésico.

Siguiendo al Prof. González de la Rivera, las manifestaciones clínicas pueden agruparse en tres apartados: 1. Desregulación emocional múltiple y multiforme con episodios de ansiedad, depresión, desesperación, cólera, etc., y taquicardia, sudoración, temblor y alteraciones del sueño. 2. Desorganización cognitiva, embotamiento mental, estrechamiento del campo de la conciencia, desorientación, pudiendo llegar al estupor disociativo, despersonalización o desrealización. 3. Tendencia a revivir el trauma, bien espontáneamente o de manera inducida mediante imágenes, situaciones, etc, que lo rememoran de alguna manera, por lo que pueden desarrollarse pautas de evitación de estímulos.

Criterios para el diagnóstico del Trastorno por estrés agudo (DMS-IV)

A. La persona ha estado expuesta a un acontecimiento traumático en el que han existido 1 y 2: 1. La persona ha experimentado, presenciado o le han explicado uno (o más) acontecimientos caracterizados por muertes o amenazas para su integridad física o la de los demás. 2. La persona ha respondido con un temor, una desesperanza o un horror intensos. B. Durante o después del acontecimiento traumático, el individuo presenta tres (o más) de los siguientes síntomas disociativos: 1. Sensación subjetiva de embotamiento, desapego o ausencia de reactividad emocional. 2. Reducción del conocimiento de su entorno (por ejemplo, estar aturdido). 3. Desrealización. 4. Despersonalización. 5. Amnesia disociativa (por ejemplo, incapacidad para recordar un aspecto importante del trauma). C. El acontecimiento traumático es reexperimentado persistentemente en al menos una de

estas formas: imágenes, pensamientos, sueños, ilusiones, episodios de *flash-backs* recurrentes o sensación de estar reviviendo la experiencia, y malestar al exponerse a objetos o situaciones que recuerdan el acontecimiento traumático. D. Evitación acusada de estímulos que recuerdan el trauma (por ejemplo, pensamientos, sentimientos, conversaciones, actividades, lugares, personas). E. Síntomas acusados de ansiedad o aumento de la activación (*arousal*) (por ejemplo, dificultades para dormir, irritabilidad, mala concentración, hipervigilancia, respuestas exageradas de sobresalto, inquietud motora). F. Estas alteraciones provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo, o interfieren de forma notable con su capacidad para llevar a cabo tareas indispensables, por ejemplo, obtener la ayuda o los recursos humanos necesarios explicando el acontecimiento traumático a los miembros de su familia. G. Estas alteraciones duran un mínimo de dos días y un máximo de cuatro semanas, y aparecen en el primer mes que sigue al acontecimiento traumático. H. Estas alteraciones no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, drogas, fármacos) o a una enfermedad médica, no se explican mejor por la presencia de un trastorno psicótico breve.

Trastorno adaptativo (o de ajuste)

Se trata de una reacción desajustada del individuo frente a un estrés de tipo psicosocial. La intensidad del estrés puede ser variable pero la reacción de la persona no es proporcional al mismo, sino que depende de la personalidad del propio individuo: así, los que son más vulnerables pueden tener una alteración más grave, ante un estrés moderado, que otros, menos vulnerables, ante un estrés significativamente mayor. Determinados factores de personalidad pueden jugar un papel en la vulnerabilidad a los trastornos de adaptación e influir en el cuadro clínico, en el curso de la enfermedad o en la respuesta al tratamiento. Así, la rigidez obsesiva y el afán de control incrementan la predisposición a padecer este trastorno, mientras que la flexibilidad intelectual o la curiosidad parecen tener un papel protector (González de Rivera, JL; 2000). La sensación de control sobre la situación estresante disminuye el riesgo de trastornos patológicos.

Por definición, se presenta durante los tres meses siguientes al comienzo del estrés.

Es un trastorno muy frecuente. Se ha cifrado hasta un 20% del total de trastornos psiquiátricos en las consultas de los equipos de salud mental. No obstante, puede ser clasificado en muchos casos dentro de otros grupos de trastornos, también frecuentes, como son los trastornos depresivos menores, trastornos ansioso-depresivos o distimias. El paciente afectado suele superar, en muchos casos y por sí mismo, el trastorno sin solicitar ayuda médica; sólo los casos más graves en que el

trastorno se presenta como un problema psicológico o psiquiátrico para el paciente o cuando el mismo presenta somatización serán objeto de solicitud de ayuda médica. Un diagnóstico y tratamiento adecuados pueden ser favorables para evitar o frenar la aparición o evolución hacia trastornos psíquicos más graves. La duración del trastorno es variable: puede depender, por ejemplo, de si es provocado por una situación puntual de estrés o si se trata de un estrés mantenido. En cualquier caso, se prolongará hasta que se consiga el adecuado nivel de adaptación.

Se diferencia de los síndromes de estrés: primero, porque el acontecimiento estresante no puede ser considerado como un acontecimiento traumático como los consignados en los dos apartados anteriores sino que se trata de un cambio, modificación o interrupción del curso normal de la vida de la persona; y segundo, porque el cuadro clínico no reúne los criterios suficientes para ser identificado como un síndrome de estrés, si bien puede compartir con los mismos algunas características como son la desorganización emocional y la hiperactividad simpática.

Desde el punto de vista clínico hay que destacar las alteraciones emocionales, especialmente de carácter depresivo y/o ansioso, y la impresión subjetiva de sufrimiento, desesperación o malestar. Las rumiaciones, incluyendo rumiaciones suicidas o de actos de violencia, o las preocupaciones no resolutivas, sentimientos de ineficacia, incapacidad o desamparo, no poder soportar la situación, el deterioro del rendimiento laboral o académico, son otras manifestaciones importantes. A esto hay que añadir dos características fundamentales como son la incapacidad para desarrollar la actividad normal de tipo laboral o social y unas manifestaciones clínicas que son siempre desproporcionadas respecto a la reacción normal esperable al estrés.

Estas manifestaciones sintomáticas pueden adoptar diversas formas clínicas, tal y como determina el DSM-IV: A) Manifestaciones con estado de ánimo ansioso: el paciente experimenta inquietud, preocupación y nerviosismo. B) Manifestaciones con estado de ánimo deprimido: el paciente experimenta desesperación, tristeza, llanto. C) Manifestaciones con alteración de la conducta: el paciente presenta una conducta alterada de tipo antisocial. D) Manifestaciones mixtas: de tipo emocional (bien de tipo ansioso, bien de tipo depresivo) y de conducta. E) Manifestaciones emocionales mixtas: de tipo depresivo y ansioso u otro tipo de emoción. F) Manifestaciones predominantes de tipo somático, que generalmente se traducen en clínica por síndromes dolorosos de localización diversa. G) Manifestaciones predominantes de tipo social: se caracteriza por la existencia de retraimiento social. H) Manifestaciones predominantes de tipo laboral o académico: existen repercusiones negativas en el ambiente laboral o académico, que puede plantear serios problemas a la persona, y que hasta entonces habían sido satisfactorias.

I) Finalmente, se incluye un apartado cuyas manifestaciones sintomáticas no se pueden enmarcar en ninguno de los anteriormente considerados.

Trastornos disociativos

Se entiende como disociación una separación estructurada de los procesos mentales como pensamientos, emociones, conación, memoria e identidad que, en condiciones normales, están integradas. En los trastornos disociativos, la integración normal de la emoción, sensación, movimiento y/o pensamiento están deteriorados. Se admite generalmente la existencia de un estresor agudo o crónico de tipo psicológico precediendo a este trastorno.

Trastornos disociativos son: A) Amnesia disociativa. B) Fuga disociativa. C) Trastornos disociativos de identidad. D) Trastorno de despersonalización. E) Trastornos disociativos no específicos.

Hagamos un breve resumen de cada uno de estos cuadros.

A. Amnesia disociativa, que consiste en la pérdida de memoria respecto de un suceso estresante o traumático (como por ejemplo, una catástrofe natural) que no puede ser explicada por olvido normal o por una determinada enfermedad, trastorno cerebral, efecto medicamentoso o como consecuencia de una droga. La amnesia puede cubrir todo o sólo un período determinado de los hechos ocurridos (amnesia localizada o selectiva, respectivamente), o bien abarcar un intervalo de tiempo prolongado de la vida del sujeto (amnesia continua) o completo del pasado del individuo (amnesia generalizada). En este tipo de amnesia suele existir pérdida de identidad personal, si bien no se afecta el aprendizaje, pudiéndose recordar el hecho, objeto de olvido, bajo hipnosis o tratamiento con barbitúricos.

B. Fuga disociativa, que hace referencia a la ausencia del sujeto del hogar o lugar del trabajo por un viaje inesperado o repentino; cursa con incapacidad para recordar el propio pasado.

C. Trastorno disociativo o personalidad múltiple, más frecuente en mujeres, se caracteriza por dos o más identidades distintas con tendencia a la recurrencia; cursa con amnesia disociativa.

D. Despersonalización, consistente en la pérdida de sentimiento de realidad de sí mismo o del entorno y, aunque la persona es consciente de ello, lo percibe como si no fueran reales.

E. Trastorno de conversión, incluido por el DSM-IV en este apartado, será comentado al tratar de los trastornos somatoformes.

II. ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS Y ESTRÉS

De igual forma que el estrés puede ser elemento desencadenante de diversas enfermedades orgánicas o, cuando menos, influir en su recaída y/o agravamiento, puede, asimismo, influir en el desencadenamiento y/o recaída de diversas afecciones psíquicas.

La contribución relativa de factores medioambientales, como el estrés, y de factores genéticos en el desarrollo de trastornos psiquiátricos han sido objeto de debate durante mucho tiempo. Últimamente se ha prestado mucha atención a la observación de que experiencias adversas en etapas tempranas predisponen a los individuos al desarrollo de trastornos afectivos y de ansiedad en la etapa adulta. El CRH se ha implicado en la patogénesis de diversos trastornos de ansiedad principalmente a través de circuitos de CRH que conectan amígdala y locus cerúleus. Asimismo, estudios clínicos han proporcionado pruebas de la hipersecreción de CRH en las depresiones y, en menor grado, en algunos trastornos de ansiedad. Estudios preclínicos sugieren que el estrés temprano en la vida tiene como resultado una persistente hiperactividad del CRH central y una reactividad aumentada al estrés en el adulto; de esta forma, una disposición genética acoplada con estrés temprano en las fases críticas del desarrollo puede dar como resultado un fenotipo neurobiológicamente vulnerable al estrés y hacer descender el umbral de un individuo para desarrollar depresión y ansiedad ante situaciones de estrés.

En la relación entre sucesos de la vida y existencia de trastorno psiquiátrico juegan un importante papel: a) la vulnerabilidad individual, que refleja factores personales predisponentes al desarrollo de psicopatología (en este concepto de vulnerabilidad se incluyen componentes hereditarios, psicológicos, sociales y culturales); y b) la conducta de *coping*, que pone de manifiesto las estrategias que utilizan las personas para afrontar los sucesos de la vida (Pino Morales, M & López-Ibor Aliño, JJ. 1995).

Villaverde Ruiz, M et al., (2000), en un estudio llevado a cabo en la isla de Tenerife con una muestra de 660 personas de ambos sexos, encuentran una prevalencia de estrés psicosocial del 36,5% y de patología psiquiátrica del 12,9%; un 3,3% de las personas sin estrés psicosocial y un 25,9% que sí lo manifestaban presentaban patología psiquiátrica, confirmando la significativa relación entre ambas variables.

Los trastornos que vamos a considerar más en detalle son los siguientes:

1. TRASTORNO DEPRESIVO
2. TRATORNO BIPOLARES

3. TRASTORNOS POR ANSIEDAD
4. ESQUIZOFRENIA
5. TRASTORNOS SOMATOFORMES

1. Trastorno depresivo

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes. Para algunos su prevalencia en la población general es del 5%. Más frecuente en el sexo femenino, probablemente por una mayor vulnerabilidad social de la mujer y, posiblemente, también porque en el hombre se puede expresar por otro tipo de manifestaciones, como alcoholismo y una conducta social anómala.

Síntomas clínicos

Desde el punto de vista clínico la depresión se caracteriza, en los casos más severos, por una serie de síntomas encabezados por:

1. Estado de ánimo en que prevalecen la tristeza y la desgana, apatía o indiferencia. El paciente experimenta desesperanza, desánimo, pesadumbre, siendo incapaz de disfrutar de cosas (anhedonia), de las que anteriormente sí disfrutaba. En ocasiones, lo que predomina es la disforia: el paciente muestra irritación, preocupación, temor y sensación de desasosiego interior. Frecuentemente, la angustia se asocia a la tristeza, con sus correspondientes manifestaciones somáticas. 2. Trastorno del sueño, con diversas posibilidades: a) dificultad para conciliar el sueño; b) despertares a lo largo de la noche; c) despertar prematuro y no poder volver a quedar dormido, lo que constituye un síntoma más específico de la depresión; y d) en ocasiones el paciente experimenta hipersomnia. 3. Disminución del apetito con posible pérdida de peso. 4. Fatigabilidad y dificultad para llevar a cabo tareas, incluso las más sencillas (puede llegarse al abandono personal). 5. Alteraciones cognitivas: dificultad para pensar o concentrarse, disminución de la memoria y facilidad para distraerse. 6. Conductas anómalas, como por ejemplo aumento del consumo de alcohol (o iniciarse en dicho hábito), alteraciones de tipo alimentario (obesidad, anorexia, bulimia), e incluso es posible la ludopatía o desarrollo de una conducta antisocial. 7. Finalmente, en la depresión existen otra serie de alteraciones: adelanto del ritmo circadiano de secreción de corticoides; adelanto de la latencia de aparición del primer período de sueño MOR; incremento de melatonina nocturna; cambios en la temperatura corporal.

Todas estas alteraciones suelen incapacitar al paciente para el normal desarrollo de su actividad laboral. Son frecuentes ausencias al trabajo de corta duración antes de que cause baja laboral más prolongada. Lógicamente también se resienten las

relaciones familiares y las interpersonales. A este respecto hay que hacer referencia a un sentimiento que puede experimentar la persona deprimida que es el de no ser comprendido por los demás: familiares, amigos, compañeros de trabajo. Todos le animan a que "tire para adelante" cuando en realidad se siente incapaz de ello; esto le produce gran sufrimiento y le aumenta los sentimientos de culpabilidad que muchas veces le invaden, lo que contribuye a dificultar la recuperación.

Los casos de depresión más moderados se caracterizan fundamentalmente por: apatía, reducido interés por las personas y las cosas, fatigabilidad, aburrimiento y sentimientos de incapacidad y disminución de la propia autoestima. Estos síntomas no le incapacitan pero sí le dificultan mucho la actividad laboral y/o social. Asimismo, puede manifestar otros síntomas como son: disminución o pérdida del deseo sexual, trastornos gastrointestinales, mareos, dolores de cabeza o espalda, etc.

Cuando el médico contacta con un paciente deprimido se encuentra con una persona de cara triste, melancólica, con retardo psicomotor o agitación, mirada inexpresiva, a veces ojos llorosos y carentes de vitalidad; otras veces el paciente se muestra inquieto, moviéndose mucho o por el contrario se mueve muy poco con movimientos y forma de hablar lenta y con poca capacidad para reaccionar frente al entorno.

El Prof. Alonso-Fernández presenta un modelo tetradimensional de la depresión estructurado en cuatro dimensiones que son: a) humor depresivo; b) anergia; c) discomunicación; d) ritmopatía. Cada una de estas dimensiones viene caracterizada por una serie de síntomas básicos: A) Humor depresivo (estado de ánimo depresivo, de origen hiponoradrenérgico): ideas de incapacidad, inferioridad o indignidad, como expresión de desvalorización o subestimación; incapacidad para experimentar placer y alegría; apego a la vida disminuido. B) Anergia (inhibición psicomotora, debido a hipodopaminérgia): apatía, indiferencia, aburrimiento; reducción de la actividad en los planos laboral y de la distracción; agotamiento o cansancio precoz. C) Discomunicación (debida a un condicionamiento múltiple): retraimiento; aflicción fácil; abandono de actividades como lectura, ver TV o escuchar la radio. D) Ritmopatía (desregulación de ritmos por hipercolinergia): alteraciones del sueño; anorexia, pérdida de peso; sensación de que el tiempo transcurre con lentitud. Según este modelo, pueden existir depresiones completas e incompletas: las primeras estarían integradas por síntomas incluidos en las cuatro dimensiones (depresiones tetradimensionales); las incompletas se caracterizarían por una sintomatología adscrita a una, dos o tres dimensiones (depresiones uni, bi o tridimensionales). Lo habitual es que el cuadro depresivo se inicie con una sintomatología parcial para finalizar en una forma completa.

Aproximadamente el 40% de las personas se recupera sin mayores problemas; un 30% lo hace, pero sufre al menos una recaída (un tercio, aproximadamente, durante el primer año); en el 20% de los casos, los episodios se hacen crónicos.

Áreas involucradas en los trastornos depresivos

Las estructuras del sistema nervioso central involucradas en la depresión son la corteza prefrontal, el estriado, la amígdala y el hipotálamo. El neocórtex y el hipocampo están involucrados en los aspectos cognitivos de la depresión, es decir, en las ideas y sentimientos de culpa, de falta de autoestima, de desesperanza y autolíticas y en las alteraciones de la memoria.

A. Dentro del córtex prefrontal se encuentra el cíngulo anterior y en éste hay que destacar las áreas subgenual y pregenual. El área subgenual derecha ha sido identificada con la facilitación de la expresión de la respuesta visceral al estrés, en tanto que la izquierda se ha relacionado con la modulación de esta respuesta. Esta hipótesis se apoya en la demostración de conexiones recíprocas del área subgenual con otras estructuras como el córtex orbital, área tegmental ventral, sustancia negra, núcleos del rafe, locus cerúleus, sustancia gris periacueductal y núcleo del tracto solitario. La estimulación del área pregenual produce miedo, pánico y presentimientos. Se cree que en la depresión esta área puede estar relacionada con la respuesta emocional excesiva a estresantes y la ideación excesiva. Otras áreas del córtex prefrontal como la dorsomedial y dorsoanterolateral pueden estar relacionadas, cuando se activan, con la modulación de la expresión emocional, disminuyendo la ansiedad y la frecuencia cardíaca.

B. El núcleo estriado, en especial el estriado ventral o núcleo *accumbens*, involucrado en los mecanismos de recompensa del consumo de tóxicos, tiene un importante papel en la regulación del humor. En este núcleo se encuentran neuronas dopaminérgicas del sistema dopaminérgico mesolímbico, habiéndose objetivado un aumento de la transcripción mediada por CREB (proteína ligada a la respuesta AMP cíclica) en respuesta a estrés agudo o crónico. Como veremos después, el CREB es un factor de transcripción que se ha involucrado en los mecanismos moleculares de la depresión.

C. La amígdala condiciona de forma fundamental la respuesta a estímulos temerosos, y a estímulos agradables, es decir, elabora la memoria emocional.

D. El hipotálamo media los síntomas neurovegetativos como son el sueño, el apetito, la energía y la libido. Una de sus características fundamentales es su papel de coordinador de las distintas funciones neuroendocrinas y neurovegetativas que

se alteran en la depresión (hiperactividad del eje HPA, hipotiroidismo subclínico, alteraciones de la función de la HG y de la prolactina).

Patogenia

Han sido formuladas diversas hipótesis para explicar la depresión desde el punto de vista neuroquímico, muchas de ellas basadas en la utilización y eficacia de diversos fármacos con mecanismos de acción diversos. Estas teorías implican a neurotransmisores, receptores y neuropéptidos. Vamos a repasarlas brevemente.

1. Hipótesis que implican a neurotransmisores

A. Deficiencia noradrenérgica. Según esta teoría existiría una deficiencia de noradrenalina (NA) en el cerebro. Algunos estudios han encontrado, en orina de pacientes con depresión, disminución de MHPG que, como sabemos, es un metabolito de la NA que procede en un 70%, aproximadamente, de las catecolaminas cerebrales.

B. Deficiencia serotoninérgica. Se ha sugerido una disminución de serotonina y de 5-HIAA (metabolito de la serotonina) en pacientes deprimidos con tendencia a ser impulsivos y con conducta suicida.

C. Disminución de la actividad dopaminérgica central.

D. Exceso de actividad colinérgica. Se ha propuesto que una alteración del equilibrio entre la actividad noradrenérgica y colinérgica podría ser el origen de los trastornos depresivos y manías. Una excesiva actividad colinérgica estaría en relación con el cuadro depresivo y un desequilibrio en favor de la NA estaría en relación con la manía.

E. GABA. Un incremento de GABA podría dar lugar a un aumento de la liberación de NA y disminución del recambio de serotonina.

El Prof. Alonso-Fernández distingue varios subtipos neuroquímicos de depresión que integrarían: a) las manifestaciones psicopatológicas; b) los marcadores biológicos y los índices monoaminérgicos; y c) los fármacos antidepresivos más eficaces. Estos subtipos tendrían un denominador común: la hiponoradrenérgia, ya que se admite actualmente que cualquier intervención farmacológica que estimule el sistema noradrenérgico cerebral tiene un efecto antidepresivo y, por el contrario, la que lo inhiba disminuye el tono vital y puede producir, por sí misma, o con la participación

del desequilibrio de otros sistemas monoaminérgicos, un cuadro depresivo. Estos subtipos son: 1) Depresión hipercolinérgica, representación neuroquímica de la depresión endógena. Estaría caracterizada por hiperactividad del sistema colinérgico cerebral, sintomatología tetradimensional, acortamiento de la latencia del sueño paradójico, un test negativo de la dexametasona y una respuesta favorable a los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos que, como sabemos, tienen acción anticolinérgica. 2) Depresión hiponoradrenérgica, representativa de depresiones situativas. Vendría definida por una amplia gama de manifestaciones sintomáticas con disminución de MHPG en orina y L.C.R. y de dihidroxi-feniletilglicol en suero. Desde el punto de vista terapéutico estarían indicados los fármacos estimulantes noradrenérgicos (imipramina, maprotilina, mirtazapina, venlafaxina y reboxetina). 3) Depresión hipodopaminérgica, propia de determinadas patologías como la enfermedad de Parkinson (el déficit de la transmisión dopaminérgica afecta tanto a la vía nigroestriada como a la vía mesolímbica, origen de la depresión). Cursaría con: sintomatología anérgica, hiperprolactinemia y disminución de HVA en el L.C.R. La administración de bromocriptina y antidepresivos estimulantes del sistema dopaminérgico, como el bupropion y el amineptino, producen una clara mejoría clínica. 4) Depresión hiperdopaminérgica, que coexiste con hiponoradrenergia. La depresión paranoide constituye la manifestación clínica típica. Los marcadores biológicos vendrían definidos por la disminución de MHPG en orina y L.C.R. y el incremento de HVA en L.C.R. Desde el punto de vista terapéutico estarían indicados los antidepresivos pronoradrenérgicos junto a neurolépticos. 5) Depresión hiposerotoninérgica, caracterizada por un déficit funcional del sistema serotoninérgico debido al incremento de cortisol inducido por estrés. Cursaría, desde el punto de vista clínico, con ansiedad y aumento de la impulsividad, comportamientos agresivos y actos suicidas y, desde el punto de vista bioquímico, con disminución de la tasa de triptófano en plasma y de 5-HIAA en orina y L.C.R. Los fármacos de elección en este tipo de depresión son los inhibidores de la recaptación de serotonina, especialmente el trazodone y la nefazodona, que no activan el funcionamiento de los receptores 5-HT_2. 6) Depresión hiperserotoninérgica, propia de la depresión estacional, caracterizada por hipersomnia e hiperfagia y por aumento de triptófano, serotonina y 5-HIAA. Los activadores noradrenérgicos y los inhibidores selectivos y globales de la recaptación de serotonina serían los fármacos de elección.

2. *Hipótesis que implican a los receptores*

En el cerebro y las plaquetas de pacientes con depresión han sido puestas de relieve alteraciones en el número y función de receptores de noradrenalina y serotonina:

- *Receptores noradrenérgicos*: a) en el cerebro de pacientes fallecidos por suicidio se ha constatado un incremento en el número de β-receptores; b) en las

plaquetas: aumento de la densidad de α_2-receptores y respuesta disminuida del AMPc a los agonistas de los β-receptores;

• *Receptores serotoninérgicos*: en pacientes suicidas se ha encontrado, tanto en el cerebro como en las plaquetas, un aumento de receptores 5-HT2, así como una disminución de la fijación de la 3H-imipramina.

Esto ha sugerido la posibilidad de una hipersensibilidad de los receptores α_1, α_2, β y $5HT_2$.

En experimentación animal, se ha puesto de manifiesto que el tratamiento con diversos fármacos antidepresivos, crónicamente mantenido, origina alteraciones en los receptores catecolaminérgicos y de GABA: a) Disminución de la densidad de los receptores β-adrenérgicos, serotoninérgicos $5HT_{1A}$ y de los receptores α_2-adrenérgicos presinápticos. b) Aumento de la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos a los agonistas. c) Aumento de la densidad de receptores $GABA_B$.

El deterioro funcional de la corteza prefrontal, que está involucrada en la regulación de la conducta emocional integrando procesos cognitivo, emocional e información autonómica, ha sido implicado en psicopatologías como la depresión. El funcionamiento neuronal en la corteza prefrontal está bajo el control de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, que son activados durante el estrés. En un estudio experimental llevado a cabo con Arpías masculinas de árbol (*Tupaia belangerie*) se investigó el efecto del estrés psicosocial sobre los α_2- y β-adrenorreceptores y receptores de serotonina en la corteza prefrontal. Se puso de manifiesto que dichos receptores experimentaban cambios dinámicos durante el estrés: la expresión de β-receptores disminuyó a los dos días del estrés; los α-receptores disminuyeron transitoriamente a los diez días pero aumentaron a los 28 días del estrés; los receptores 5-HT1A, reaccionaron con posterioridad a los adrenorreceptores, disminuyendo después de 28 días del estrés psicosocial (Flügge, G. et al., 1997). Estas alteraciones probablemente tienen un impacto en la actividad neuronal y puede contribuir a los cambios conductuales, previamente descritos, en estos animales.

3. *Hipótesis que implican a los neuropéptidos*

A. CRH. En los estados depresivos, son de sobra conocidos dos hallazgos en relación con el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, como son: a) cortisolemia aumentada; b) prueba de la dexametasona anormal en alrededor del 50% de los

casos. Pese a la administración nocturna de dexametasona existe en muchos casos aumento de cortisol por la mañana; los resultados patológicos a la prueba de la dexametasona apuntan a la existencia de hiperactividad del eje HPA. Ya hemos visto en capítulos anteriores que el CRH se encuentra bajo el control de diversos neurotransmisores y hormonas: Así, serotonina, noradrenalina y acetilcolina aumentan su secreción, mientras que GABA y glucocorticoides la disminuyen. Por otro lado también sabemos que el CRH actúa activando el *locus cerúleus*. En los pacientes deprimidos se ha encontrado: a) secreción aumentada de CRH, según determinaciones en LCR; b) disminución del número de receptores para CRH en el córtex frontal de pacientes suicidas; y d) bloqueo de la respuesta de ACTH al CRH.

B. Somatostatina. En pacientes deprimidos se ha constatado disminución de somatostatina en LCR, hecho, por otra parte, común en otras enfermedades como Alzheimer y esclerosis múltiple.

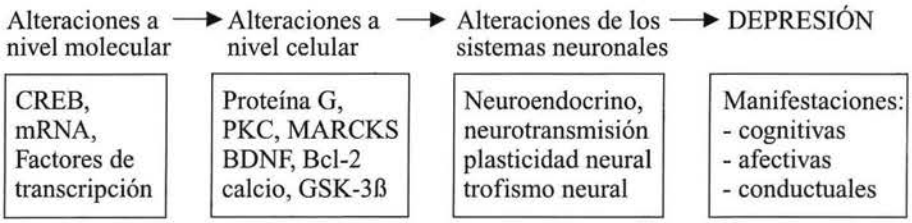
C. Neuropéptido Y. En el L.C.R de pacientes con depresión se han encontrado niveles disminuidos de este neuropéptido y, por el contrario, aumentados en la corteza cerebral bajo la acción de determinadas sustancias antidepresivas, lo que ha sugerido una posible participación del NPY en esta enfermedad.

D. Opiáceos endógenos. Los estudios relativos a los posibles efectos antidepresivos de los opiáceos no han aportado ninguna prueba ni aclarado su posible participación en el proceso depresivo.

E. Otras alteraciones. También se han podido constatar otras alteraciones endocrinas (hipersecreción diurna de GH, disminución de la respuesta de GH a la hipoglucemia, disminución de la respuesta de la TSH a TRH, etc.) cuyo significado en relación con la depresión no se ha podido establecer.

Alteraciones celulares y moleculares en la depresión

Nuevas líneas de investigación han conducido a un modelo fisiopatológico de los trastornos del humor que contempla diversos niveles de disfuncionalidad que van desde las alteraciones moleculares (nivel molecular) hasta las alteraciones de la conducta, pasando por alteraciones celulares (nivel celular) y de los sistemas neuronales, como se representa a continuación mediante un esquema, modificado de Sandio, M et al. (2002):



La transmisión sináptica implica mecanismos de activación celular. El neurotransmisor se une a una molécula de receptor transmembrana que interactúa con proteínas G de membrana. La activación del receptor induce un cambio en la conformación del receptor asociado con la proteína G como resultado de un intercambio de guanidindifosfato o (GDP) por guanidintrifosfato (GTP) en la subunidad α (las proteínas G de membrana están compuestas por tres subunidades: α, β y γ; esta subunidad α conduce a su vez a la activación de canales iónicos o a la producción de segundos mensajeros (diversos estudios han encontrado una relación entre los niveles y las alteraciones funcionales de la proteína G con síntomas depresivos). Las vías de transducción neuronal acopladas a proteína G de membrana estarían implicadas en la regulación de funciones como el apetito, la debilidad o el estado de ánimo en las áreas cerebrales correspondientes. La interacción del subtipo estimulador de la subunidad α con la adenilatociclasa lleva a la formación del AMPc a partir de la molécula de ATP. El AMPc, que regula funciones celulares como el metabolismo y la transcripción génica, se une al dominio regulador de la enzima proteincinasa A (PKA) e induce la disociación del dominio catalítico C. *[La PKA, dependiente de AMPc, se encuentra en forma tetramérica inactiva, compuesta por un dímero regulatorio (R) y dos subunidades catalíticas (C). La unión del AMPc a las subunidades R disocia las unidades C y dota de actividad a la PKA].* La PKA es una enzima crucial para asociar los cambios de señalización con los cambios neurobiológicos. Al parecer, pacientes con trastornos afectivos tienen una alteración de la actividad de dicha enzima en la corteza temporal.

Otros neurotransmisores se asocian a mecanismos de señalización que implican la fosfatidilinositol-fosfolipasa (PLC), activada por unión específica a isoformas G-α-q; esta subunidad disocia y activa la PLC que cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositolbifosfato (PIP2) a dos mensajeros: diacilglicerol (DAG) y el inositoltrifosfato (IP3). Este último libera calcio al citosol desde el retículo endoplasmático. La molécula DAG, a su vez, puede activar la proteincinasa C (PKC). En pacientes con alteraciones afectivas se han visto alteraciones de C-α-q y PLC en tejidos periféricos y en estudios *post mortem* en la corteza occipital. El calcio tiene una misión primordial en la plasticidad neuronal y en la supervivencia y muerte neuronales. La consecuencia final de la activación de las distintas vías referidas anteriormente es la regulación de factores de transcripción, entre los que

destaca el factor CREB (*cAMP response element binding protein*: elemento unido a proteína en la respuesta AMPcíclica) que conduce a la expresión de RNA mensajero que regula la producción de proteínas. La activación de este factor tiene lugar por fosforilación de un aminoácido por medio de distintas cinasas (PKA, PKC, CaMK y elementos de la cascada MAPK). El factor fosforilado (pCREB) se une a un sitio específico de la región promotora llamada CRE (*cAMP-response element*: elemento de respuesta AMPcíclica) que conduce a la expresión de RNA mensajero, que regula la producción de la consiguiente proteína. *[Los factores de transcripción son proteínas nucleares que actúan como terceros mensajeros en la transducción de la señal desde el citoplasma al núcleo. Dichos factores pueden existir de forma constitutiva, como el CREB; o ser inducibles, como los factores fos, jun y krof. Estos factores inducibles están codificados por genes de respuesta inmediata que son protooncogenes (c-fos, c-jun, c-myc, etc.) que se activan cuando una célula es estimulada y emiten al citoplasma un RNAm que genera un factor de transcripción que penetra en el núcleo y activa genes de respuesta retardada o genes diana, responsables de cambios fenotípicos de mayor duración].*

La glicógeno sintasa cinasa 3 β (GSK3b) es otra proteína moduladora del factor CREB que interviene en la regulación de los acontecimientos que se suceden en el núcleo; esta enzima es inducida por PKC y MADK.

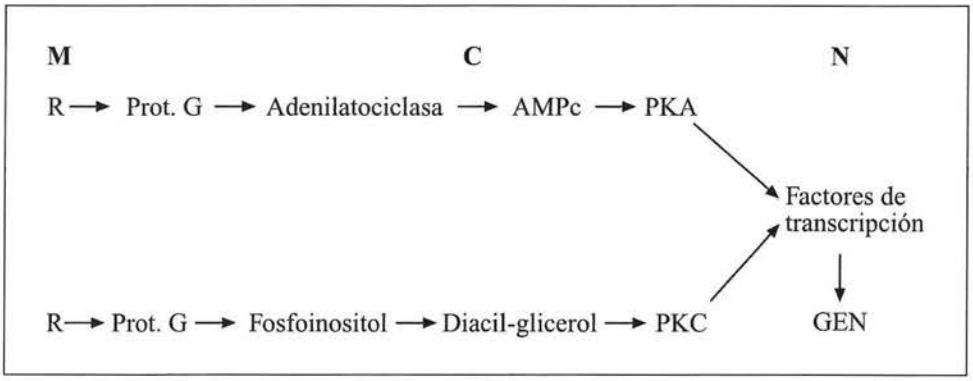


FIGURA 31.1. Secuencia del sistema de segundos mensajeros ligados a receptores asociados a proteínas G y de la transducción de señales a nivel de los factores de transcripción. M = membrana; C = citoplasma; N = núcleo.

En la regulación del factor CREB intervienen diversas neurotrofinas localizada en el hipocampo, siendo la más conocida el BDNF (factor neurotrófico cerebral) que es transportado desde las neuronas granulares de la circunvolución dentada a las neuronas piramidales CA3. La ausencia de este factor lleva a la apoptosis. Una de las vías intramoleculares activadas por el BDNF es la cascada de la MAP-cinasa,

que conduce a la fosforilación y consiguiente bloqueo del factor proapoptótico BAD. Al final tiene lugar la activación de la proteína CREB encargada de la expresión del factor antiapoptótico Bcl-2.

Teoría molecular y celular de la depresión

Según se ha podido demostrar, el tratamiento antidepresivo a largo plazo produce la activación sostenida del AMPc en regiones específicas del cerebro y un aumento de la función y expresión del factor CREB. Asimismo, la activación sostenida del sistema AMPc conduce a la regulación de genes específicos y a un aumento de la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, factor que modula la transducción de la señal de los receptores monoaminérgicos) en ciertas poblaciones de neuronas del hipocampo y corteza cerebral. La importancia de estos cambios es resaltada por el descubrimiento de que el estrés puede disminuir la expresión del BDNF y originar la atrofia de estas mismas poblaciones de neuronas del hipocampo vulnerables al estrés. Por otro lado, la posibilidad de que la disminución del tamaño y la alteración funcional de estas neuronas pueda estar involucrada en la depresión ha sido reforzada por los estudios de neuroimagen que demuestran la disminución del volumen de ciertas estructuras cerebrales. Todos estos hallazgos han dado lugar a la teoría molecular y celular de la depresión formulada por Duman, RS et al. (1997). Estos autores proponen un modelo que integra todos los hallazgos aminérgicos, pero se centra en las señales intracelulares, en los factores de crecimiento neuronal y en la regulación de los genes como circuitos que explican procesos de "adaptación neuronal". La anormalidad se centra, fundamentalmente, en el gen específico del BDNF. La represión del gen responsable produciría, al no liberarse este factor, atrofia y apoptosis de las neuronas vulnerables del hipocampo y del córtex prefrontal. Esto podría conducir a la depresión y a la cronicidad y la falta de respuesta al tratamiento antidepresivo (Duman, RS et al., 2000; Sapolsky, RM; Dwivwdi, Y et al., 2003). Así pues, esta hipótesis puede explicar cómo el estrés y otros tipos de lesiones neuronales pueden llevar a la depresión en sujetos vulnerables y permite perfilar nuevos agentes terapéuticos.

Modelo de plasticidad neuronal de la depresión

La adaptación a nivel celular y molecular en respuesta al estrés y al tratamiento antidepresivo representa una forma de plasticidad neuronal que contribuye a la fisiopatología y al tratamiento de la depresión. Esta plasticidad neuronal representa la capacidad de las células cerebrales para adaptarse a las distintas situaciones y que se mantiene hasta la etapa de adulto. En este modelo se integran factores genéticos, ambientales, individuales, extracelulares, receptores y aminas, intracelulares y

estructurales. Los factores ambientales y farmacológicos activan dos vías: 1. Una, que es activada por neurotransmisores (NA y 5-HT) y neuropéptidos, estimula segundos mensajeros. 2 Otra que es activada por la tirosina cinasa, regulada por factores neurotróficos y citocinas. El CREB, que es el producto final, y el BDNF son responsables de la supervivencia y crecimiento de las neuronas serotoninérgicas en el cerebro y además se relacionan con el estrés y la depresión (el estrés reduce la expresión de BDNF en el hipocampo de ratas; el tratamiento antidepresivo incrementa la expresión de BDNF; el BDNF ha mostrado efectos antidepresivos similares a los de imipramina y fluoxetina en estudios de experimentación animal; y estudios postmortem del cerebro de suicidios consumados se ha visto una disminución de BDNF). Este modelo, asimismo, explica la vulnerabilidad individual a la depresión.

Estudios de Neuroimagen en la depresión

Estudios de PET realizados hace unos años implicaron a la corteza prefrontal dorsolateral, a la corteza orbitofrontal, al tálamo y al núcleo caudado en la patogénesis de la depresión. Bremner, JD et al., 1997 llevaron a cabo una investigación con 21 pacientes afectados de depresión mayor que habían mejorado clínicamente con inhibidores de la recaptación de serotonina. Los pacientes fueron sometidos a una prueba que implicaba la depleción de triptófano (en pacientes con depresión mayor en remisión la depleción de triptófano origina una recaída en la enfermedad) y se practicaron determinaciones del metabolismo cerebral mediante PET en pacientes con y sin recaídas. El vaciamiento de triptófano dio lugar, únicamente en los pacientes que sufrieron una recaída, a una disminución del metabolismo cerebral en el giro frontal medio (corteza prefrontal dorsolateral), tálamo y corteza orbitofrontal, que correlacionó con el aumento de los síntomas depresivos.

El córtex cingulado, que tiene la capacidad de modular la respuesta emocional, ha sido señalado como una de las áreas cerebrales probablemente alteradas en la depresión además del estriado, del tálamo y de la amígdala. (*El córtex cingulado anterior se divide en dos regiones: la anterior o región perigenual, que comprende las áreas 25, 24 y 32, y la posterior o región cingulada media, que comprende las áreas 24' y 32'. El área 25 o área subgenual está relacionada con los centros vísceramotores y su estimulación provoca la disminución de la tasa cardíaca y respiratoria, de la presión arterial y de la secreción y motilidad gástricas. El área perigenual está relacionada con estructuras del sistema límbico como la amígdala y su estimulación eléctrica en humanos origina miedo, placer y agitación. En conjunto, los estudios de aplicación de estímulos eléctricos en la corteza cingulada anterior sugieren que esta región está involucrada en funciones que incluyen reflejos vísceromotores simples y respuestas emocionales más complejas*).

Diversas investigaciones recientes así lo ponen de manifiesto:

I. Estudios con PET y RMf (Resonancia Magnética funcional) muestran que los hallazgos más representativos en el córtex cingulado se localizan fundamentalmente en la región subgenual del cíngulo anterior (disminución del tamaño), del área pregenual (disminución del flujo vascular y del metabolismo de la glucosa), de la región orbital y ventrolateral del córtex prefrontal (aumento del metabolismo y del flujo sanguíneo cerebral reversible con tratamiento) y en las áreas dorsolateral del córtex prefrontal y dorsal del cíngulo anterior (disminución del metabolismo y del flujo vascular).

II. En la amígdala se ha observado un incremento anormal del flujo sanguíneo vascular y del metabolismo de la glucosa. El tratamiento con antidepresivos hace que disminuya a niveles normales el metabolismo de la glucosa. Por ello se postula que la actividad anómala de la amígdala puede correlacionar con la severidad de los episodios depresivos mayores y con la susceptibilidad a la recurrencia del trastorno.

III. Estudios *post mortem* y con RMf han puesto de manifiesto disminución del volumen del estriado ventral y del caudado, así como aumento anormal del flujo sanguíneo y del metabolismo en el núcleo mediodorsal del tálamo y en el estriado ventral.

IV. Finalmente, con respecto al hipotálamo, los resultados obtenidos son contradictorios ya que los hallazgos iniciales de disminución del volumen del mismo no han sido confirmados por estudios posteriores.

Otras investigaciones en pacientes con depresión mayor, mediante técnica de RMN, han ido dirigidas a estudiar el volumen del hipocampo. Así, Bremner, JD et al. (2000) determinaron el volumen hipocampal en 16 pacientes con depresión mayor, en fase de remisión, y similar número de sujetos de control sin depresión. En los pacientes con depresión el volumen del hipocampo izquierdo resultó ser un 19% más pequeño que en los sujetos de control, no mostrando diferencias respecto a otras zonas del cerebro como amígdala, caudado, lóbulo frontal y temporal o bien respecto el cerebro globalmente considerado. Un metaanálisis de 12 estudios de depresión unipolar que cumplían los criterios específicos con un total de 351 pacientes pone de manifiesto una reducción del volumen hipocampal bilateral (8% del izquierdo y 10% del derecho); el número total de episodios de depresivos correlacionaron significativamente con la reducción del volumen del hipocampo derecho pero no con el izquierdo (Videbech, P & Ravnkilde, B, 2004).

Sistemas neuroendocrinos alterados en la depresión

En la depresión se han descrito alteraciones del eje HPA y de los sistemas de CRH e hipotálamo-pituitario-tiroideo y de la GH.

I. Sistema CRH y eje HPA. Como sabemos las neuronas CRH se encuentran en el NPV del hipotálamo y en regiones extrahipotalámicas.

1. Cambios en el CRH hipotalámico. Se ha sugerido que las perturbaciones hipotalámicas primarias del eje HPA en la depresión podrían consistir en un aumento del número de neuronas que contienen CRH y RNAmCRH en el NPV que conduciría a la hipersecreción de CRH. Esto daría lugar a un aumento de la secreción de ACTH, lo que a su vez originaría el aumento de la corteza adrenal y consecuente hipercortisolemia basal. Aunque se ha postulado que el aumento de glucocorticoides (GC) produce alteraciones de sus receptores (regulación a la baja, menor capacidad funcional o resistencia a los GC), otros autores suponen que la resistencia a los GC podría ser un defecto primario en la depresión que conduciría a hipercortisolemia secundaria a la ausencia de inhibición por retroalimentación de los GC sobre hipófisis e hipotálamo.

Dos pruebas de la función del eje HPA muestran alteraciones en muchos pacientes con depresión: 1. En un 50% de los pacientes no existe supresión de la secreción de cortisol al administrar dexametasona (Test de supresión con Dx). 2. La administración de CRH genera en los pacientes deprimidos una respuesta aplanada en comparación con los sujetos sanos. Una explicación de esto podría se la regulación a la baja de los receptores de CRH en la hipófisis, secundaria al persistente aumento de secreción de CRH o bien a un aumento de la inhibición de ACTH por retroalimentación por la hipercortisolemia basal. Estas alteraciones del eje HPA podrían originar depresión a través de los cambios en los receptores de GC en regiones del cerebro como el hipocampo que, como sabemos, ejerce un efecto inhibidor sobre el eje HPA. La alteración de los receptores de GC, secundario a la hipercortisolemia, podría alterar el efecto inhibidor del hipocampo, lo que podría resultar en un efecto estimulador anterógrado sobre el eje HPA y, en última instancia, a una secreción persistente de cortisol. La hipercortisolemia, por otro lado, se asocia a neurotoxicidad y disminución de la neurogénesis en el hipocampo y, por ello, a una disfunción del mismo.

2. Sistema CRH extrahipotalámico. Elevadas concentraciones de CRH en el LCR, la regulación a la baja de receptores postsinápticos de CRH en corteza frontal, según estudiados realizados en suicidas por depresión, y un comportamiento similar al de la depresión/ansiedad provocado por la

administración directa de CRH en los ventrículos cerebrales y otras zonas del SNC sugieren que la depresión, al menos en algunos pacientes, se asocia con hiperactividad de neuronas de CRH extrahipotalámicas.

En resumen: las alteraciones del sistema CRH son consideradas parte integral de la fisiopatología de la depresión. Dado que el CRH regula y modula varios sistemas neuroquímicos, la alteración de dicho neuropéptido influirá en diversos sistemas de neurotransmisores, especialmente en los que utilizan noradrenalina y serotonina que afectan directamente al comportamiento y al humor. El CRH, pues, puede representar uno de los nexos entre los factores causales, como el trauma psicológico en individuos genéticamente predispuestos, y la sintomatología depresiva a través de sus efectos en el sistema límbico y en los núcleos autónomos del tronco encefálico.

El resultado final de lo expuesto se traduce por una serie de alteraciones constatables en la depresión consistentes en: a) hiperactividad del eje HPA, que se manifiesta por los niveles incrementados de cortisol en plasma, orina y LCR; b) aumento de la frecuencia, magnitud y duración de los episodios de secreción de cortisol y ACTH; c) resistencia a la supresión por dexametasona; d) aumento de CRH en LCR y e) disminución del control de retroalimentación negativo de GC.

II. Eje hipotálamo-pituitario-tiroideo. Alteraciones descritas en pacientes con depresión incluyen: aplanamiento del ritmo circadiano de la secreción de hormona tiroidea con ausencia del pico nocturno normal de secreción de TSH; concentraciones elevadas de TRH en el LCR; regulación a la baja de receptores de TRH en las células tirotróficas de la hipófisis por el incremento de TRH, lo que explicaría la respuesta aplanada de la TSH a la TRH exógena. Los niveles elevados de TRH en LCR en la depresión pueden representar una reacción compensadora más que un efecto causal.

III. Hormona GH. En pacientes con depresión existe un aplanamiento del ritmo diurno de secreción de GH, especialmente del pico nocturno, probablemente secundario a la alteración del sueño propio de los pacientes deprimidos.

Depresión y sistema inmune

Sabemos que existe una comunicación bidireccional entre los sistemas inmune y nervioso central a través de hormonas, neurotransmisores y péptidos compartidos. Actualmente existen numerosas evidencias sobre el efecto potencial de los trastornos psiquiátricos mayores en la respuesta inmune y las enfermedades inmunomediadas y de la implicación del sistema inmune en la fisiopatología de la

depresión. Diversos estudios han puesto en evidencia que enfermedades autoinmunes, como el LED, se asocian a menudo con síntomas psiquiátricos y que la administración de interferón con fines terapéuticos se asocia a alteraciones del afecto y del comportamiento. (Kent, S et al., 1992; Gleason, OC & Yates, WR, 1999). En un grupo de pacientes con melanoma tratados con IFN-α, el 20% de los que recibieron paroxetina desarrollaron depresión en comparación con el 75% que recibieron placebo. La inyección de IFN-γ a los pacientes deprimidos dio lugar a un incremento significativo de la IL-6. La relación entre la depresión y el sistema inmune ha sido objeto de numerosas investigaciones básicas y clínicas que ha permitido establecer una relación entre depresión e inmunidad mediada por células. Sin embargo, los hallazgos de los diversos estudios que analizan la relación depresión-sistema inmune son muy heterogéneos y algunos resultados son controvertidos, lo que puede ser debido al subtipo de diagnóstico, a factores como la edad y el género o a los test utilizados.

Un metaanálisis de Herber, TB y Cohen, S (1993) muestra que la depresión clínica se asocia con alteraciones de la inmunidad celular que se traducen por: a) una disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos inducida por mitógenos; b) una disminución de la actividad de las células NK; c) la alteración del número de diversas poblaciones de células blancas de la sangre; las alteraciones inmunes eran mayores en los pacientes deprimidos de mayor edad y en las personas hospitalizadas. Datos de un estudio de Miller, GE et al. (1999), con 32 mujeres diagnosticadas de depresión mayor según los criterios del DSM–IV, muestran una disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos a mitógenos (concanavalina A y fitohemaglutinina) con disminución de la actividad de las células NK únicamente en las pacientes mayores (en las pacientes más jóvenes la actividad estaba incrementada). Los autores sugieren que la relación entre depresión y respuesta proliferativa puede ser mediada por la actividad física. Seidel, A et al. (1996) encuentran un significativo incremento de leucocitos, granulocitos, plaquetas y monocitos en 33 pacientes con depresión mayor hospitalizados; en los pacientes que tuvieron una recuperación satisfactoria disminuyó el número de monocitos. Castilla-Cortazar, J et al. (1998), en un estudio con 34 pacientes con depresión, encuentran una marcada disminución del número de monocitos funcionales (con capacidad para ingerir partículas) y del número y de la actividad de las células NK con aumento de los niveles de β-endorfina. La naloxona revirtió la disfunción de los monocitos. Estos resultados vienen a complementar los obtenidos por Prieto, J et al. (1989) que demostraron que la met-encefalina, la leu-encefalina y la β-endorfina disminuyen marcadamente la expresión de moléculas de HLA-DR, la actividad fagocítica y la expresión de los filamentos de vimentina; es decir, los opioides deprimen directamente diversas funciones de los monocitos (*La vimentina es la proteína más abundante de los filamentos intermedios que, junto con los*

microtúbulos y los microfilamentos de actina, constituyen el citoesqueleto del citoplasma celular que, a su vez, es el responsable de la forma de la célula y de su capacidad para generar movimientos coordinados, como sucede en la fagocitosis).

Depresión mayor y hábito tabáquico contribuyen juntas a las alteraciones de las células blancas en la sangre periférica y a la disminución de la actividad de las células NK (Jung, W & Irwin, M, 1999).

También se ha informado de una desregulación de las citocinas pro- y antiinflamatorias en la depresión mayor, habiéndose informado de un aumento de IL-1β, IL-2, IL-2Rs (receptor soluble de IL-2), IL-1RA (antagonista receptor de IL-1, cuyo aumento es indicativo de que la depresión se acompaña de una respuesta inmune-inflamatoria). Se ha encontrado una relación positiva y significativa entre los niveles del IL-1RA en suero y la severidad de la depresión (Lanqillon, S et al., 2000; van West, D & Maes, M, 1999).

Asimismo, se ha comunicado la ausencia de relación entre las concentraciones en suero de los niveles de IL-1RA e indicadores del eje HPA, así como con el cortisol urinario de 24 horas y los valores de cortisol post-dexametasona, IL-6, IL-6Rs (receptor soluble de IL-6), TNF-α e IFN-γ. Es así como la depresión puede influir en diversas patologías como la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis, la artritis, la diabetes tipo 2, ciertos tumores, enfermedad periodontal y en el envejecimiento, la debilidad y el declive funcional (Kiecolt-Glaser, JK & Glaser, R, 2002). Adicionalmente, la depresión puede conducir a la regulación a la baja de la respuesta inmune celular que puede contribuir a la infección prolongada y al retraso de la cicatrización de heridas que, a su vez, mantienen la producción sostenida de las citocinas proinflamatorias. Diversas líneas de evidencias indican que las citocinas cerebrales, principalmente IL-1β y el IL-1RA, podrían estar involucradas en la fisiopatología y las consecuencias somáticas de la depresión así como en los efectos del tratamiento de la misma.

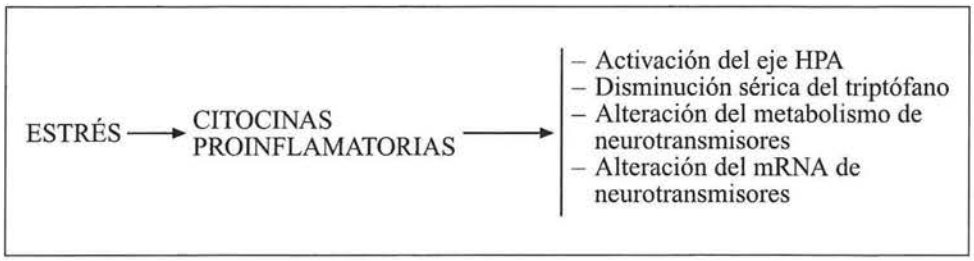


FIGURA 31.2. Esquema ilustrativo de los mecanismos potencialmente implicados en la relación estrés, citocinas proinflamatorias y enfermedad depresiva.

Como se ha indicando anteriormente, existe una clara relación entre citocinas y depresión. La depresión se asocia con hipersecreción de citocinas y se puede decir que los antidepresivos poseen características antiinflamatorias.

Estudios con animales y humanos demuestran que las citocinas inducen alteraciones conductuales y del humor similares a la depresión, de la misma forma que el tratamiento con citocinas del cáncer y de la hepatitis origina en un porcentaje alto de pacientes un episodio de depresión mayor. Y las citocinas afectan a los sistemas implicados en la etiología de la depresión como el eje HPA y el sistema monoaminérgico.

Se han propuesto diversos mecanismos a través de los cuales las citocinas pueden originar depresión (Figura 31.3).

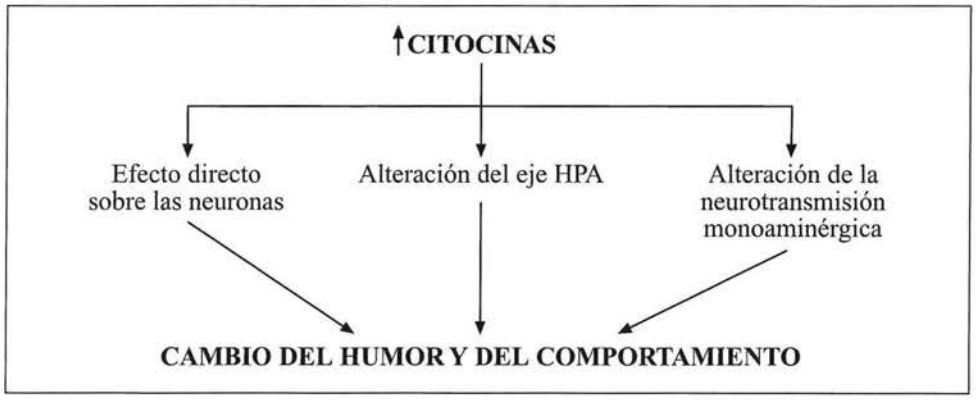


FIGURA 31.3. Mecanismos implicados en la relación citocinas/depresión.

5.1. El eje HPA es sensible a la acción de las citocinas (producidas en el SNC o procedentes del sistema inmune que atraviesan la BHE). La IL-1, la IL-6, el IFN y el TNF-α activan este eje. El NPV hipotalámico es sensible a la acción de la IL-1 y de la IL-1Ra. La liberación de CRH es estimulada por las citocinas proinflamatorias IL-1β IL-6 e IFN-α pero es inhibida por la citocina antiinflamatoria TGF-α. Las citocinas pueden activar el eje HPA, directamente, a través de sus efectos sobre el CRH, o indirectamente, induciendo la resistencia de los receptores de GC. Esto conduciría a hiperactividad del eje HPA con afectación de su inhibición por retroalimentación.

5.2. Las citocinas proinflamatorias pueden alterar la neurotransmisión monoaminérgica. Así, la elevación de IL-6 y de las proteínas de fase aguda (respuesta de fase aguda) puede reducir la disponibilidad de L-triptófano que, como es sabido, disminuye la disponibilidad de serotonina en el SNC.

5.3. La expresión de receptores de citocinas en las neuronas abre la posibilidad de que las citocinas puedan funcionar como neurotransmisores y, de esta manera, tener efectos directos sobre el SNC.

Los niveles de la neopterina, tanto basales como bajo estímulo con CRH o ACTH, no difirieron significativamente, en un estudio con 35 pacientes afectados de depresión mayor con respecto a controles sanos (O´Toole, SM et al., 1998). La neopterina es liberada por macrófagos estimulados por el IFN-γ, secretado, a su vez, por los linfocitos T activados; se considera que niveles circulantes elevados de la misma constituyen un reflejo de la activación del sistema inmune mediado por células.

Se ha señalado que una baja disponibilidad de triptófano en suero es, probablemente, un marcador de respuesta inmune-inflamatoria durante la depresión, lo que indica una interacción serotonina-inmunidad en la depresión mayor. En un estudio con 35 pacientes de depresión mayor, de los que veintisiete presentaban resistencia al tratamiento, y 15 sujetos sanos de control, Maes, M et al. (1997) analizaron diversos parámetros: a) el triptófano en suero y los cinco aminoácidos (5aa) que compiten con el mismo: valina, leucina, tirosina, fenilalanina e isoleucina; y b) factores inmunoinflamatorios, como proteínas totales, albúmina, transferrina, Fe, recuento periférico de leucocitos, proporción de linfocitos CD4+/CD8+, zinc y HDL-C. El triptófano sérico y la proporción triptófano/5aa fueron significativamente más bajos en los pacientes deprimidos que en los controles normales; ambos parámetros correlacionaron negativamente con el número de leucocitos y de linfocitos CD4+/CD8+; el triptófano en suero correlacionó positivamente con Zn, proteínas totales, albúmina, transferrina, Fe y C-HDL. En los pacientes resistentes al tratamiento también se encontró una significativa disminución del triptófano y de la relación Triptófano/5aa. Ya hemos indicado con anterioridad que la depleción de triptófano plasmático produce una recaída en la enfermedad de pacientes con depresión mayor en fase de remisión. Otro estudio ha puesto de manifiesto una relación inversa entre la disponibilidad de triptófano y los niveles séricos de IL-6, IL-8 e IL-1RA (Song C et al., 1998). El IL-1RA es el antagonista del receptor de la IL-1, que es liberado *in vivo* durante una respuesta de fase aguda y que aparece elevado en suero en muchos trastornos inmunes; su liberación puede limitar el efecto proinflamatorio de dicha citocina.

Estrés y depresión

Las relaciones entre el estrés y la depresión siguen sin estar suficientemente claras. Pero no es inusual ver pacientes con episodios de depresión en relación con un suceso estresante mayor: pérdida de un ser querido (consorte, hijo, etc.) o en caso de ruptura matrimonial o desempleo de larga duración. Así pues parece que

los sucesos estresantes que mayor riesgo de depresión conllevan son los eventos de carácter adverso, sobre todo los que suponen una pérdida en la vida del individuo y que pueden interactuar con otros factores como la predisposición constitucional del individuo, falta de apoyo social y de apoyo afectivo, etc.

Hace años el Prof. González de Ribera aportó una atractiva teoría en que establece una correlación entre estrés y depresión, según la cual una situación crónica de estrés conduciría a un estado depresivo a través del déficit de catecolaminas (noradrenalina y/o serotonina) originado por agotamiento cerebral de las mismas como consecuencia de la situación estresante. Manifestaciones propias de la depresión como son desánimo, desesperanza y desvalimiento llevan a la persona al desinterés y a la inhibición que, a su vez, pueden repercutir negativamente en sus relaciones con personas queridas (familia, amigos, etc) así como en sus expectativas profesionales, sociales... En definitiva, todo esto puede suponer una situación de pérdida que, en sí misma, es estresante y además aumenta la vulnerabilidad de la persona al estrés. De esta manera quedaría [illegible] estresante-depresión.

El estrés prenatal y los acontecimientos estresantes ocurridos precozmente en la vida son considerados como factores de riesgo que pueden incidir, de alguna manera, en la formación de una personalidad que puede contribuir a la génesis de la depresión en la vida adulta. El estrés prenatal puede aumentar el riesgo de desarrollar depresión en la etapa adulta. Un estudio con ratas preñadas llevado a cabo por Schmitz, C et al. (2002) pone de manifiesto que el estrés prenatal induce la disminución del número de células granulares del hipocampo en la descendencia del sexo femenino (la depresión es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino) respecto de ratas no estresadas. Los autores sugieren que en humanos el estrés prenatal puede inducir una disminución de neuronas granulares en el hipocampo de mujeres, respecto de los varones, y que este factor puede predisponer al desarrollo de depresión en la etapa adulta sexo-específico. Una disposición genética acoplada con el estrés en las fases críticas del desarrollo puede originar un fenotipo vulnerable al estrés desde el punto de vista neurobiológico, haciendo descender el umbral de un individuo para desarrollar depresión y ansiedad ante situaciones de estrés.

Genética y depresión

Existe fuerte evidencia de la contribución del factor genético en el desarrollo de depresión según estudios efectuados en gemelos. Esta transmisión genética de la vulnerabilidad a la depresión no sigue claramente las leyes de Mendel de la herencia. Por ello se ha sugerido que los trastornos psiquiátricos podrían seguir un modelo poligénico y/o involucrar influencias ambientales mayores como la

experiencia adversa a edad temprana, tal como señalábamos anteriormente. Vamos a analizar con más detalle los efectos de los eventos estresantes tempranos y los mecanismos implicados en la relación eventos vitales tempranos-depresión.

Diversos estudios experimentales con animales y estudios clínicos han aportado evidencias acerca del papel preeminente de los sucesos estresantes postnatales en la etiología de los trastornos afectivos y de la ansiedad.

Los estudios con animales realizados la mayoría con ratas y primates no humanos han permitido confirmar que los sucesos estresantes ocurridos en un período crítico de tiempo post-natal se asocian a alteraciones del comportamiento del adulto a largo plazo. Es más, cuando dichos animales fueron sometidos a situaciones de estrés leve en la etapa adulta, mostraron respuestas exageradas del eje HPA en comparación a las que presentaron los animales criados normalmente (Plotsky, PM & Meany, MJ, 1993; Ladd, CO et al., 1996; Coplan, JD et al., 1996).

Estudios de McCauley, J et al. (1997) con una muestra de 1931 mujeres han determinado que el 22% de las que informaron haber padecido de abuso en la infancia tenían un riesgo mayor de desarrollar con posterioridad síntomas de ansiedad y depresión. Mullen, PE et al. (1996) manifiestan que las mujeres con historia de abuso infantil tienen un riesgo cuatro veces mayor de depresión en la edad adulta que las mujeres sin tal antecedente. Otros factores, además del abuso infantil (físico y sexual), como la pérdida temprana de los padres, una crianza inadecuada y traumas vitales, han sido objeto de análisis como factores de riesgo para el desarrollo de trastornos afectivos en la etapa adulta.

¿Qué efectos neurobiológicos produce un trauma estresante temprano?

Los cambios neurobiológicos resultantes de un trauma vital a edad temprana involucran al eje HPA, al sistema CRH, al hipocampo y al sistema noradrenérgico.

1. Eje HPA y el sistema CRH. Estudios llevados a cabo con ratas han permitido confirmar que los eventos estresantes traumáticos tempranos, como la separación materna, producen cambios persistentes en el sistema CRH consistente en una supersensibilidad de dicho sistema que se traduce por un incremento de neuronas CRH en el SNC e hiperactividad del eje HPA, tanto en condiciones basales como en respuesta al estrés que constituyen una manifestación de la hipersensibilidad del mismo. Un estudio especialmente significativo en este sentido es el llevado a cabo por Ladd, CO et al. (2000). Estos autores analizaron la respuesta a pruebas

de estrés de laboratorio en mujeres adultas víctimas de abuso en la infancia con y sin depresión mayor (DM) y las compararon con las respuestas al estrés de mujeres sin dichos antecedentes. Las pruebas de estrés evidenciaron: a) una respuesta de ACTH significativamente mayor en las mujeres que sufrieron abuso infantil respecto de las que no lo sufrieron y b) mayor frecuencia cardíaca en las mujeres víctimas de abuso. Las mujeres con los antecedentes traumáticos y con depresión también mostraron un mayor aumento de cortisol en respuesta al estrés que las mujeres normales. Las respuestas del ACTH y del cortisol correlacionaron positivamente con la magnitud del abuso y la severidad de la depresión. Finalmente, la administración i.v. de CRH a las víctimas del abuso sin depresión dio lugar a un aumento de la respuesta de ACTH con respuesta de cortisol normal a disminuida, mientras que en las mujeres víctimas de abuso y depresión en curso, la respuesta de ACTH fue aplanada debido, con toda probabilidad, a la sobreexposición crónica de la hipófisis al CRH que conduce a una regulación a la baja de los receptores de CRH en la hipófisis.

2. Hipocampo. Se ha postulado que un trauma a edad temprana produce: A) Neurotoxicidad en el hipocampo que conduce a pérdida neuronal. Esta pérdida neural ha sido informada en estudios con roedores y con primates no humanos criados en condiciones de privación. Algunos autores han mostrado una disminución del volumen del hipocampo en adultos con antecedentes de abuso infantil (Brehmer, JD et al., 1997; Stein, MB et al., 1997) y con depresión (Sheline, YI et al., 1999). B) Disminución de la neurogénesis.

3. Sistema noradrenérgico. Estudios de Rosenblum, SA & Paully, GS (1984) ponen de manifiesto que monos adultos que sufrieron privación maternal en el período neonatal presentan una hiperactivación del *locus cerúleus* que persiste meses después del evento temprano adverso. La administración de yohimbina (antagonista presináptico α_2-adrenérgico), que estimula la liberación de NA, produjo una alteración del comportamiento similar a la ansiedad en monos adultos con trauma temprano pero no en monos criados normalmente.

En resumen, un trauma vital temprano puede generar una hiperactividad a largo plazo de los sistemas CRH y NA en el SNC con efectos neurotóxicos sobre el hipocampo que conducen a una disminución del volumen del mismo. Estos cambios suponen la sensibilización al estrés del circuito CRH en la edad adulta. Si el estrés persiste o es de carácter repetido, dichas vías de estrés se vuelven marcadamente hiperactivas, conduciendo a un incremento persistente en el CRH y de la secreción de cortisol, lo que origina alteraciones de los receptores de glucocorticoides, constituyéndose así las bases para el desarrollo de los trastornos del humor y la ansiedad.

Teniendo en cuenta la predisposición genética y los eventos vitales adversos a edad temprana, ha sido propuesto un modelo de "diátesis-estrés" de los trastornos del humor (Nemeroff, CR., 1998).

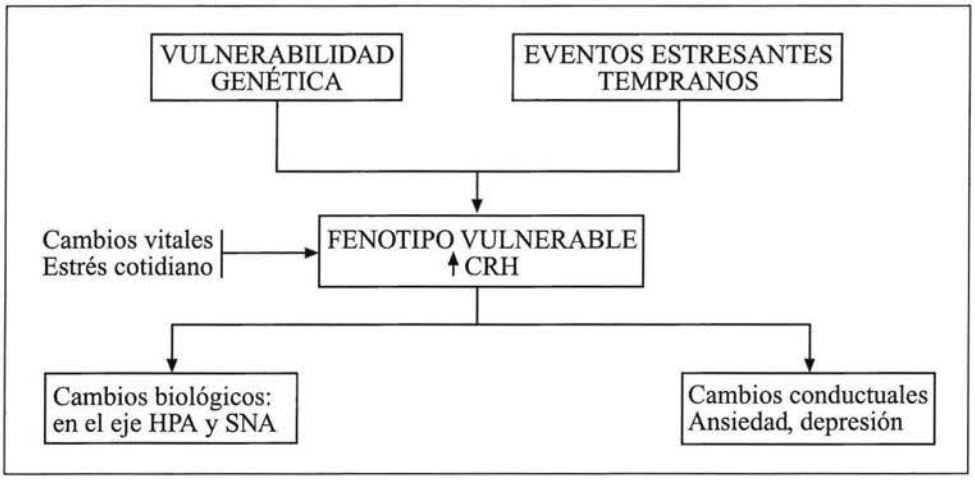


FIGURA 31.4. Modelo diátesis-estrés de Nemeroff según el cual la interacción de la predisposición individual y los sucesos estresantes a edad temprana pueden generar un fenotipo vulnerable a los trastornos del humor.

Sin embargo, este modelo no puede explicar en su totalidad los casos de depresión puesto que no todos los que padecen depresión han sido abandonados o han sufrido abuso en la niñez o presentan predisposición genética.

Algunos autores consideran que el estrés es más determinante en el desencadenamiento de los episodios iniciales de la depresión que en las recaídas y recidivas.

Un modelo complementario del anterior integra el fenotipo de vulnerabilidad con la hiperactividad del eje HPA y del sistema noradrenérgico (NA), la neurotoxicidad y la afectación de la neurogénesis en el hipocampo (Figura 31.5).

En cualquier caso, un hecho parece establecido: el estado de ánimo deprimido estaría en relación con situaciones crónicas o de estrés mantenido, de forma muy particular en personas predispuestas genéticamente o por experiencias tempranas. Por ejemplo, una experiencia de pérdida, que en la mayoría de los casos va seguida de recuperación, puede traducirse en un porcentaje relativamente pequeño – 10% – en un cuadro depresivo severo cuya patogenia estaría relacionada, al menos en lo que se refiere a algunos síntomas, con una disfunción de la regulación hipotalámica del patrón circadiano del sueño, de la hormona del crecimiento, de las hormonas tiroideas, de la prolactina y, muy especialmente, de la regulación del cortisol.

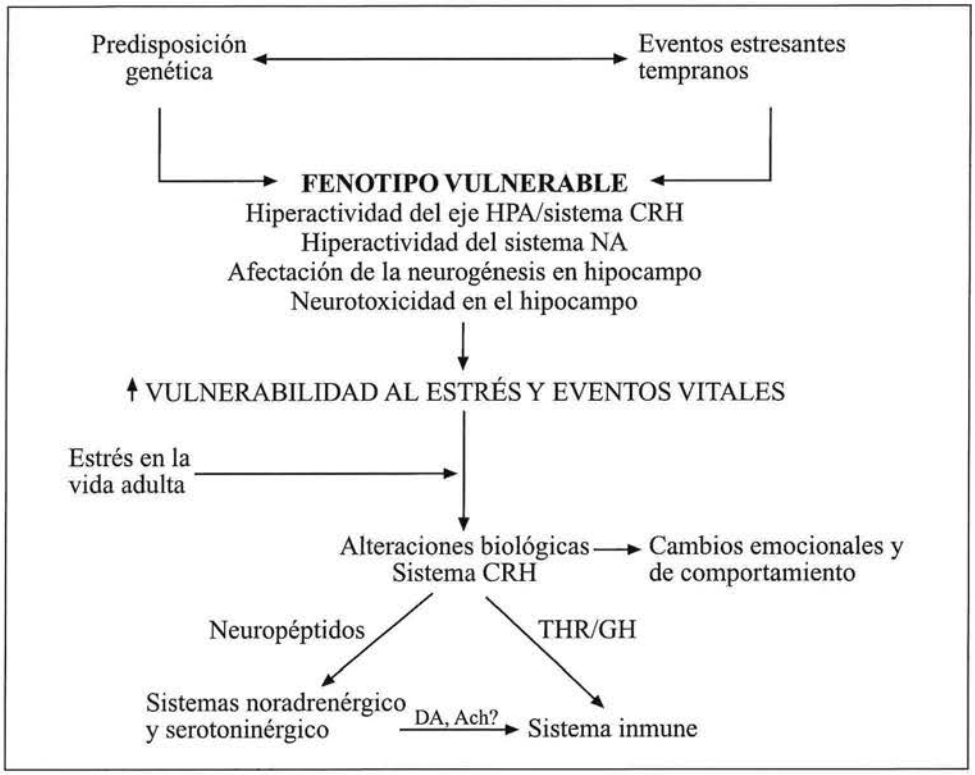


FIGURA 31.5

Los factores genéticos pueden actuar recíprocamente con los factores medioambientales para influir en la vulnerabilidad a la depresión mayor. Se han sugerido dos mecanismos de control genético: 1. "Control genético de la sensibilidad al ambiente" y 2. "Control genético de la exposición al ambiente". Según el primero, los genes, en parte, hacen a los individuos relativamente vulnerables o relativamente invulnerables a los efectos patógenos del estrés medioambiental; un argumento en apoyo de esta hipótesis es que los efectos depresivos de los sucesos de vida estresantes son mayores en los que tienen riesgo genético alto de depresión mayor que aquellos con bajo riesgo. El "control genético de exposición al medio ambiente" sugiere que factores genéticos influyen en la probabilidad de que los individuos escojan, ellos mismos, ambientes de alto riesgo en lugar de ambientes de bajo riesgo; un argumento en apoyo de esta hipótesis son algunos estudios con poblaciones de gemelos que sugieren que cierta clase de sucesos estresantes se pueden "heredar" con carácter moderado. Los factores de riesgo genético para la depresión mayor se expresan, en parte, influyendo en la probabilidad de que los individuos experimenten sucesos de vida estresantes, en particular de naturaleza interpersonal.

Ya se han comentado más arriba las alteraciones encontradas, en la depresión, en el eje HPA, y que son similares a las del estrés crónico.

La hipótesis propuesta para explicar la depresión clínica en los individuos predispuestos y con estrés crónico, como puede ser una situación de pérdida, según hemos comentado anteriormente, o una situación ambiental estresante insuperable implica al CRH (Figura 31.6).

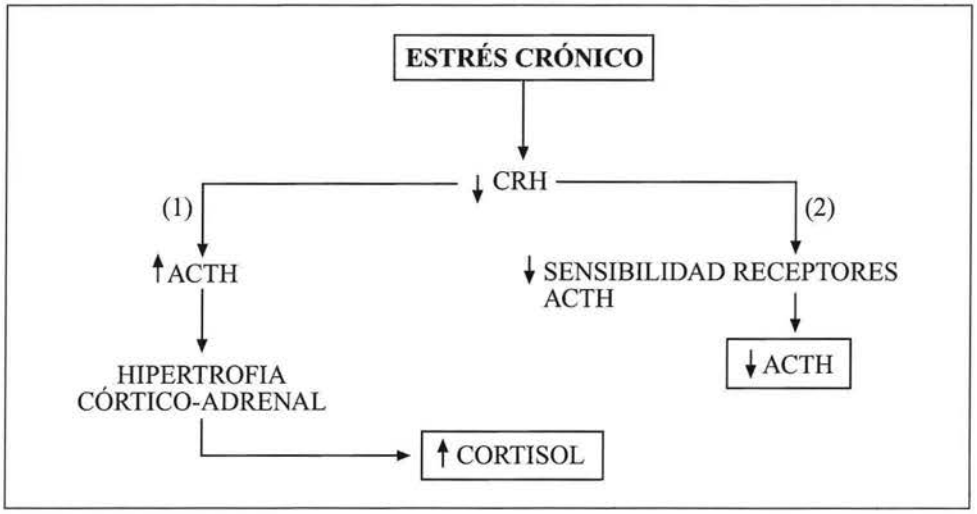


FIGURA 31.6.

El aumento crónico de este neuropéptido conduciría a una activación mantenida del eje HPA con hipertrofia corticoadrenal (1); posteriormente se produciría una disminución de la sensibilidad del receptor de las células corticotropas hipofisarias debido al incremento mantenido de CRH. Experimentalmente se ha comprobado que la administración de CRH a pacientes deprimidos origina una respuesta reducida de ACTH en comparación con sujetos sanos de control, con una respuesta normal del cortisol, lo que sugiere una disminución de la sensibilidad de los receptores de la célula corticotropa. De esta forma el ACTH disminuiría pero el cortisol se mantendría elevado (2).

En un estudio de López, JF et al. (1998) se muestran los resultados de una investigación llevada a cabo con ratas en las que se analizan los efectos del estrés impredecible crónico y del tratamiento antidepresivo en los niveles de receptores de serotonina 1A (5-HT1A), de glucocorticoides (GR) y de mineralocorticoides (MR) en el hipocampo, mediante técnicas de hibridación *in situ* y autorradiografía de receptores. También fueron determinados los niveles de mRNA-5-HT1A, GR y MR en un grupo

de víctimas de suicidio con historia de depresión, comparado con un grupo control (n = 6). Los resultados obtenidos fueron los siguientes: a) En las ratas sometidas a estrés impredecible crónico estaban aumentados los niveles basales de corticosterona y disminuidos el mRNA-5-HT1A y la proporción mRNA MR/GR en el hipocampo. Estas alteraciones se evitaron en animales que recibieron tratamiento con imipramina o desipramina. El tratamiento con zimelidina no invirtió el aumento inducido por estrés de la corticosterona y sólo tuvo resultados positivos parciales previniendo los cambios en los receptores, inducidos por estrés en el hipocampo. b) Las víctimas del suicidio, con historia de depresión, mostraron cambios similares a los encontrados en el estrés crónico. Los autores concluyeron que uno de los mecanismos a través de los que el estrés puede activar y/o mantener episodios depresivos consiste en la alteración en los niveles del 5-HT1A en el hipocampo y del balance MR/GR.

Asimismo, han sido implicadas las citocinas en el mecanismo de inducción de la depresión por el estrés. La relación entre citocinas y depresión se basan en los siguientes hallazgos:

1. Citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF) y endotoxinas bacterianas provocan conductas de enfermedad (como fatiga, efectos soporíferos) y síntomas de ansiedad-depresión que pueden ser atenuados con antidepresivos.
2. Las citocinas inducen cambios neuroendocrinos y de neurotransmisores centrales que recuerdan a los implicados en la depresión, efectos que son exacerbados por estresores.
3. La enfermedad depresiva severa se acompaña de señales de activación inmune y por elevaciones de la producción o de los niveles de citocinas. Generalmente, el estrés y la depresión se han asociado con una función inmune dañada y un aumento de la susceptibilidad a la infección y a la enfermedad neoplásica. En los últimos años, no obstante, existen evidencias que sugieren que la depresión mayor se asocia con signos de activación inmunológica. Estudios clínicos y experimentales indican que el estrés y la depresión se asocian a concentraciones circulantes aumentadas de citocinas como IL-1β, IL-6 e IFNγ, proteínas de fase aguda e hiperactividad del eje HPA. *[Los reactantes de la fase aguda: haptoglobina, IgG, IgM, fibrinógeno (Fb), componentes del complemento (C3c, C4), α_1-antitripsina, α_1-ácido-glicoproteína (α_1s) y hemopexina (Hp) han sido estudiados en sujetos afectados de diversas enfermedades psíquicas como depresivos, maníacos y esquizofrénicos. Así, en el caso concreto de los depresivos se han encontrado aumentos de Hp, Fb, C3c, C4 y α_1s].* También se ha informado que, en animales de laboratorio, la activación inmunológica induce cambios neuroquímicos y comportamentales similares al estrés.
4. La utilización terapéutica de IL-2 o interferón-α promueve síntomas depresivos que son atenuados con antidepresivos. Se postula que la síntesis y liberación de citocinas, tras la activación del sistema de respuesta inflamatoria,

provoca cambios neuroendocrinos y de neurotransmisores en el cerebro que son interpretados como estresores por el cerebro, contribuyendo de esta manera a la depresión. Por otra parte, las citocinas con tales efectos están sujetas a un efecto de sensibilización.

Se ha sugerido que el aumento de secreción de citocinas puede estar involucrado no sólo en la etiología de los trastornos depresivos sino en el mecanismo por el que el estrés induce depresión.

Sin embargo, algunos autores (Haack M et al., 1999) que han investigado los niveles en plasma de citocinas y receptores solubles de citocinas en 361 pacientes psiquiátricos (esquizofrénicos y depresivos, fundamentalmente) al ser ingresados en el hospital, encuentran una serie de factores que pueden actuar como elementos de confusión, tales como la edad, el índice de masa corporal, el sexo, el hábito tabáquico, enfermedad infecciosa reciente o continuada o la medicación anterior (por ejemplo, la clopazina incrementa sIL-2R y sTNF-Rp75; el litio influye en la concentración de TNFα, sTNF-Rp75 e IL-6; y las BZD influyen en el TNFα y sTNF-Rp75).

Teniendo en cuenta estos factores, los autores no encontraron ninguna evidencia para poder relacionar enfermedad psiquiátrica y niveles de IL-1RA, sIL-2R, sTNF-Rp75 e IL-6; es más, los niveles de TNFα y sTNF-Rp55 en los pacientes con depresión y de sTNF-Rp55 en los pacientes con esquizofrenia fueron ligeramente inferiores a los de controles sanos.

Diferencias relacionadas con el sexo en la relación estrés/depresión

La prevalencia del trastorno depresivo mayor (TDM) es dos veces superior en las mujeres con respecto a los hombres, diferencia que también se encuentra en el PTSD relacionado con agresiones de distinta naturaleza y en la mayoría de los trastornos de ansiedad. No se conocen las razones para este desequilibrio, pero en esta disparidad pueden existir razones de tipo cultural y social y posiblemente también factores neurobiológicos. Investigaciones de Zubenko, GS et al. (2002, 2003), dirigidas a localizar los genes que pueden afectar a la vulnerabilidad de los individuos frente a la depresión, han permitido determinar que el TDM está relacionado con una región concreta del cromosoma 2q33-35 que incluye los genes para el CREB1 (factor de transcripción que puede activarse o ser suprimido a través de la PKA intracelular y que codifica una proteína reguladora denominada CREB que orquesta la expresión de un gran número de otros genes con importantes funciones en el cerebro y en el resto del organismo). Los autores, que estudiaron 81 familias en las cuales había miembros con trastorno depresivo mayor, recurrente y de inicio temprano, encontraron 19 regiones en los cromosomas con genes que

influyen en la predisposición de sus portadores al trastorno depresivo. Más del 80% de las mujeres participantes en el actual estudio que habían heredado una variante particular de CREB1 desarrollaron alteraciones depresivas mientras que una segunda versión de este gen parecía poseer efectos protectores. Los autores subrayaron, además, que, entre los miembros fallecidos de las 81 familias estudiadas, la edad de la muerte fue ocho años antes de lo normal respecto a la población general, con un 40% que falleció antes de cumplir los 60 años. Parece, pues, que el gen CREB1 afecta a la vulnerabilidad femenina para desarrollar depresión. También se cree que otras cinco regiones del genoma localizadas interactúan con la región del cromosoma 2 que contiene el CREB1, afectando al riesgo hereditario de la enfermedad. Los resultados de esta investigación ponen en evidencia que un gen en esa región contribuye a la vulnerabilidad de mujeres, pero no de los hombres, de familias afectadas por un trastorno depresivo recurrente. De acuerdo con las conclusiones de Zubenko, las mujeres tienen el doble de probabilidades que los hombres de desarrollar depresiones.

Este hallazgo es de particular interés por cuanto recientes estudios implican al CREB como un importante factor en la expresión del desamparo aprendido (modelo de depresión en animales), así como de ser el objetivo indirecto de muchos antidepresivos. Hasta la fecha, no hay ninguna explicación conocida de cómo variaciones en la actividad CREB podrían originar diferencias de género en la prevalencia del TDM. Un entendimiento mejor de los mecanismos subyacentes de la conducta depresiva en hombres y mujeres proporcionará una visión más clara de este problema.

Estrés, depresión, corteza prefrontal y estrógenos

Estudios de neuropatología y de imagen funcional han permitido identificar la corteza prefrontal ventromedial como una zona cortical anómala en los pacientes deprimidos (Baxter, LR et al., 1989; Drevets, WC et al., 1997; Elliot, R et al., 1997; Mayberg, HS et al., 1999).

La corteza prefrontal (CPF) regula la conducta, el pensamiento y el afecto utilizando la memoria de trabajo, y nos permite planificar y organizar nuestra conducta de manera efectiva. Lesiones de la CPF en humanos conduce a dificultades de la concentración, deterioro de la iniciativa y de la facilidad de palabra así como a pensamientos persistentes, que son síntomas asociados a la depresión. Es más, se ha demostrado que las lesiones de la CPF izquierda inducen estados depresivos.

La exposición a un estrés incontrolable es un factor de riesgo de TDM y diversos estudios han encontrado que la función cognitiva de la CPF se deteriora

notablemente bajo situaciones de estrés incontrolable como la exposición a un ruido fuerte o a la administración de FG7142, un agonista inverso de las BZDs que activa el sistema de estrés (*El FG7142 es una droga ansiogénica bien documentada que se utiliza frecuentemente como un modelo de estrés, dada su facilidad para producir los efectos bioquímicos y fisiológicos del estrés, tales como el aumento de la liberación de corticosterona, el aumento del "turnover" de catecolaminas y el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial*). Estudios animales han mostrado que la administración aguda de FG7142 deteriora rápidamente la función cognitiva de la CPF a través del aumento de los niveles de liberación de catecolaminas en la CPF que activa cascadas de señalización intracelular (Figura 31.7).

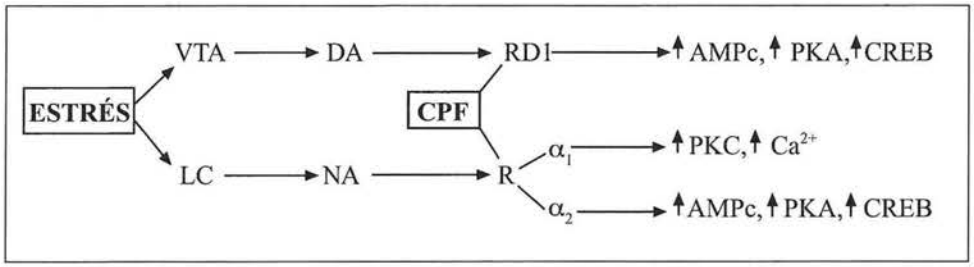


FIGURA 31.7. Esquema de los efectos del estrés en la corteza prefrontal. La excesiva liberación de catecolaminas en la corteza prefrontal inducida por estrés daña la CPF en efecto mediado por los receptores D1 y α_1 activando una cascada de señalización intracelular PKA y PKC, respectivamente. El estímulo del receptor α_2 puede revertir el daño de la CPF inducida por estrés, probablemente ligado a una disminución de la señalización PKA. VTA = área tegmento ventral. LC = locus cerúleus. RD1 = receptor dopaminérgico D1. R α_1 y α_2 = receptores noradrenérgicos.

Altos niveles de NA dañan la memoria de trabajo a través de la estimulación de receptores α_1 que activan PKC, mientras que altos niveles de DA dañan la memoria de trabajo a través de receptores D1 que activan la PKA. La PKA activada puede a su vez translocarse al núcleo y fosforilar CREB; sin embargo, el papel del CREB en la función del CPF inducido por estrés no es conocido actualmente. En contraste con los receptores D1 y α_1, la estimulación de los receptores α_2 puede mejorar el deterioro de la memoria de trabajo inducido por estrés, ligado a la inhibición de la PKA vía proteína Gi. No obstante, todos estos estudios se han realizado con ratas macho y no se sabe si estos mecanismos varían con el sexo del animal.

Los estrógenos son capaces de modular muchos de los factores involucrados en la disfunción del CPF inducido por estrés. En roedores y primates se ha evidenciado que facilitan el tono dopaminérgico.

Los niveles extracelulares de catecolaminas también pueden ser prolongados por estrógenos que promueven la liberación de corticosterona, mientras que la corticosterona bloquea el transportador extracelular de catecolaminas.

Como se ha mencionado más arriba altos niveles de catecolaminas pueden conducir a la disfunción del CPF. Los estrógenos pueden a su vez amplificar la respuesta de estrés alterando la expresión de receptores de NA. Los estrógenos pueden actuar también como factor de transcripción para muchos genes, incluyendo el receptor adrenérgico α_{1a} cuya estimulación contribuye a la disfunción del CPF inducido por estrés. Además de la regulación a la baja de la expresión de estos receptores, los estrógenos pueden modular los niveles de señalización. Es más, se ha demostrado que la administración de estrógenos conduce a la disminución de la ligazón del receptor α_{2a} de NA en la corteza, cuya estimulación protege al CPF de la disfunción inducida por estrés. Así, una disminución de este factor de protección podría exacerbar el deterioro del CPF asociado con el estrés.

Tomadas en conjunto, estas evidencias sugieren que los estrógenos pueden regular al alza factores que conducen a la disfunción del CPF y regular a la baja factores que pueden proteger la función del CPF. Así, es plausible que mujeres con altos niveles de estrógenos puedan exhibir mayor disfunción del CPF con el estrés y hacerlas más vulnerables a la sintomatología depresiva y al PTSD.

Comprender cómo la CPF responde al estrés de manera diferente en hombres que en mujeres constituye un paso crucial para el desarrollo de nuevas estrategias en el tratamiento relacionado con el estrés.

Un estudio experimental con ratas de Shansky, RM et al. (2004) aporta la primera evidencia experimental de que en la realización de tareas mediadas por la CPF, las mujeres pueden sufrir mayor daño inducido por estrés que los hombres y que este efecto puede ser modulado por la presencia de altos niveles estrogénicos. Los autores administraron a ratas bajas dosis de FG7142, que remedan un estrés moderado, comprobando que el deterioro de las tareas relacionadas con la memoria de trabajo dependiente de la CPF en las hembras era mayor que en los machos durante la fase estrogénica pero no durante la fase con niveles inferiores de estrógenos. Asimismo, las hembras ovariectomizadas solo mostraron mayor sensibilización al estrés después de la aplicación de estrógenos. Estos resultados sugieren que los estrógenos amplifican la respuesta de estrés en la CPF que pueden conducir a un aumento en la susceptibilidad a los trastornos relacionados con el estrés. Asimismo, los hallazgos indican que las ratas hembras son más sensibles a los trastornos del CPF inducidos por estrés y que este efecto es mediado por la presencia de altos niveles de estrógenos.

En las mujeres, la prevalencia de la depresión está incrementada primero en la pubertad, manteniéndose durante los años de capacidad reproductora y declinando posteriormente de forma que en mujeres postmenopáusicas es probable que ocurra con igual frecuencia que en los hombres de la misma edad. Además, la administración de estrógenos puede exacerbar los síntomas depresivos en mujeres jóvenes pero no en mujeres menopáusicas. Los estrógenos podrían ejercer este efecto a través del refuerzo del tono dopaminérgico, de la regulación al alza de los receptores α_1 noradrenérgicos y de la regulación a la baja de los receptores α_2 noradrenérgicos, los cuales pueden causar disfunción del CPF.

Glucocorticoides, depresión y trastornos del humor. Remodelamiento estructural en el cerebro

Como es sabido, la formación del hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal son estructuras diana de las hormonas del estrés; asimismo, es conocido que el estrés puede precipitar y exacerbar trastornos del humor. La formación del hipocampo es una estructura maleable que expresa altos niveles de receptores de esteroides suprarrenales siendo, con toda seguridad, una estructura importante para todos los tipos de aprendizaje y memoria, si bien resulta ser vulnerable al estrés y a los traumas. La amígdala, que constituye una importante diana del estrés, media las respuestas fisiológicas y conductuales asociadas con el miedo y las emociones fuertes. La corteza prefrontal (CPF) juega un importante papel en la memoria de trabajo y en la función ejecutiva y está también involucrada en la extinción del aprendizaje.

En la enfermedad depresiva a largo plazo, el hipocampo y la corteza sufren atrofia mientras que la amígdala se muestra hiperactiva en los trastornos de ansiedad y del humor y puede sufrir un cambio bifásico en su tamaño según las características de la depresión: en la depresión aguda aumenta, mientras que disminuye en la depresión de larga evolución. En modelos animales de estrés agudo y crónico, las neuronas del hipocampo y de la corteza prefrontal responden con atrofia al estrés repetido lo que conduce al deterioro de la memoria, mientras que las neuronas de la amígdala muestran un crecimiento que origina un incremento de la ansiedad y de la agresión. Estas alteraciones no constituyen necesariamente un daño irreversible; por el contrario, pueden ser tratadas con medicación adecuada.

Según hemos visto anteriormente, los eventos estresantes de la vida precipitan la enfermedad depresiva en individuos con cierta predisposición genética. La pregunta es: ¿qué efectos tienen los estresores en el cerebro? Ahora sabemos que las hormonas adrenocorticales penetran en el cerebro y originan una amplia gama de efectos en el mismo. En la enfermedad de Cushing, existen síntomas depresivos que pueden ser

mitigados mediante el tratamiento quirúrgico de la hipercortisolemia. En la depresión mayor, tal y como sucede en la enfermedad de Cushing, se produce una pérdida gradual de la masa ósea y una obesidad abdominal. En ambos procesos, es la duración de la enfermedad, y no la edad de los sujetos, la que pronostica una progresiva disminución del volumen del hipocampo determinado por RM estructural.

Por otra parte, existe otra variedad de trastornos relacionados con la ansiedad, como el PTSD, de los que existen informes relativos a la existencia de atrofia del hipocampo, sugiriendo que éste es un proceso que refleja un desequilibrio crónico en la actividad de sistemas adaptativos como el eje HPA, si bien también incluye a neurotransmisores endógenos como el glutamato.

Los modelos animales de estrés repetido han proporcionado pistas acerca de lo que puede suceder en el cerebro humano, tanto en la enfermedad de Cushing como en la depresión mayor, siendo el hipocampo la región del cerebro mejor estudiada. Los receptores para los esteroides suprarrenales del hipocampo regulan la excitabilidad y los cambios morfológicos.

Una de las formas de cómo las hormonas del estrés modulan la función del cerebro es cambiando la estructura de las neuronas (*plasticidad estructural adaptativa*). En el hipocampo, la conexión entre las células granulares del giro dentado (GD) y las neuronas de la región CA3 muestra una amplia ramificación de forma que una neurona granular inerva, como término medio, un total de 12 neuronas CA3 y, a su vez, cada neurona CA3 inerva un promedio de 50 neuronas CA3 a través de las colaterales axónicas así como a 25 células inhibidoras, a través de otras colaterales axónicas. El resultado neto es que la señal excitadora es amplificada 600 veces y la señal inhibidora es amplificada 300 veces, lo que proporciona un cierto grado de control del sistema. La existencia de este sistema se fundamenta, según se cree, en que el sistema giro dentado-región CA3 juega un papel en la memoria de la secuencia de los eventos, aunque el almacenamiento de la memoria a largo plazo tiene lugar en otras regiones del cerebro. Sin embargo, este sistema GD-región CA3, con un delicado equilibrio entre función y vulnerabilidad, está dotado de plasticidad estructural adaptativa según la cual nuevas neuronas continúan siendo producidas en el giro dentado a lo largo de la vida del adulto y las células CA3 experimentan una remodelación de sus dendritas en situaciones como la hibernación y el estrés crónico.

A. Neurogénesis en el giro dentado (GD)

La capa subgranulosa del GD contiene células que tienen propiedades correspondientes a los astrocitos (por ejemplo, expresión de la proteína acídica

fibrilar glial) como es la de dar origen a neuronas granulares. Existen muchos moduladores hormonales, neuroquímicos y conductuales de la neurogénesis y de la supervivencia de las células del giro dentado. Con respecto al estrés, ciertos tipos de estrés agudo y muchos estresores crónicos suprimen la neurogénesis o la supervivencia de las células del giro dentado; los mediadores de estos efectos inhibidores incluyen aminoácidos excitadores, que actúan a través de receptores NMDA, y opioides endógenos. El estrés crónico presenta potentes efectos en la neurogénesis y la supervivencia neuronal.

B. Remodelación de las dendritas

Constituye otra forma de plasticidad estructural. Un estrés crónico de refrenamiento causa retracción y simplificación de las dendritas de la región CA3 del hipocampo. Tal reorganización dendrítica se observa en ratas que sufren la adaptación a un estrés psicosocial en un sistema de madrigueras visibles. En este modelo, las ratas dominantes eran las que mostraban un patrón más amplio de pérdida de desconexión de ramificaciones de las dendritas apicales de las neuronas piramidales CA3 hipocampales, respecto de ratas subordinadas que, a su vez, mostraban menor ramificación que las ratas de control. Esto quiere decir que no es el tamaño suprarrenal o la presumible cantidad de estrés *per se* lo que determina la remodelación de las dendritas sino que entran en juego un complejo sistema de factores que modulan la estructura neuronal. Este fenómeno recibe el nombre de "remodelación dendrítica", que es un proceso reversible.

El papel de los esteroides suprarrenales en la remodelación estructural refleja la interacción con diversos sistemas neuroquímicos en el hipocampo que incluyen la serotonina, el GABA y aminoácidos excitatorios. Probablemente la interacción más importante es con el glutamato de forma que aminoácidos excitatorios liberados por las fibras musgosas juegan un importante papel en la remodelación de la región CA3 del hipocampo y la regulación de la liberación del glutamato por los esteroides adrenales puede jugar también un papel importante.

La cuestión que surge, a continuación, es si el estrés produce daño permanente. Existe siempre la preocupación de si un estrés severo y prolongado puede dañar el cerebro. En el caso de la enfermedad depresiva existe un alto grado de recurrencias de la depresión mayor durante toda la vida, lo que sugiere que un proceso fisiopatológico subyacente está involucrado. Modelos animales de estrés y de provocación de daño en el hipocampo ponen de manifiesto que la remodelación del hipocampo en respuesta al estrés es reversible si el estrés de refrenamiento finaliza antes de que termine la tercera semana. Con todo, ha sido bien establecido que los GC aumentan el daño del hipocampo causado, por ejemplo, por isquemia. El cerebro, pues, se protege,

siguiendo este ejemplo, por el fenómeno del precondicionamiento isquémico o tolerancia isquémica, demostrado en el cerebro humano, según el cual un insulto isquémico subumbral aplicado al cerebro activa ciertas sendas celulares que pueden ayudar a reducir el daño causado por episodios isquémicos subsecuentes (Dirnagl, U, et al., 2003). Es decir, un evento isquémico pequeño puede inducir un mecanismo protector que puede reducir el daño producido por un evento isquémico máximo.

En el hipocampo existe un delicado balance entre daño generado y destrucción y los mecanismos que conducen a la retracción dendrítica durante la estimulación repetida gradual, que se ha propuesto como una medida de protección. Esto significa también que el hipocampo podría ser más vulnerable como consecuencia del estrés repetido, y si no lo es tanto es gracias a los mecanismos protectores que se ponen en marcha para ello.

C. Cambios inducidos en la corteza prefrontal y la amígdala por estrés

El estrés repetido también origina cambios en otras regiones del cerebro, como la amígdala y la corteza prefrontal. El estrés repetido causa acortamiento dendrítico en la CPF pero origina el crecimiento dendrítico en las neuronas de la amígdala. Ambas estructuras contienen también receptores de esteroides suprarrenales. Pero el papel de los esteroides suprarrenales, aminoácidos excitatorios y otros mediadores no se ha estudiado todavía en estas regiones. El estrés agudo induce la formación de sinapsis en las espinas en la región CA1 del hipocampo y el estrés crónico también aumenta la formación de sinapsis en el hipocampo y la amígdala. Sin embargo, el estrés crónico de refrenamiento de 21 días o más daña la función cognitiva dependiente del hipocampo y realza el miedo condicionado y el miedo no condicionado dependiente de la amígdala que son consistentes con efectos opuestos del estrés en las estructuras hipocampal y amigdalar. El estrés también aumenta la agresión entre animales que viven en una misma jaula y es probable que esto refleje otro aspecto de la hiperactividad de la amígdala.

En conclusión: los modelos de estrés animal nos informan de cómo el cerebro humano puede cambiar en situaciones de estrés repetido y también nos proporcionan pistas sobre la depresión conductual inducida por estrés que es relevante en la enfermedad depresiva humana. El estrés psicosocial en la arpía del árbol, un modelo animal de enfermedad depresiva, suprime la neurogénesis y origina la pérdida de dendritas en el hipocampo Estudios de traslación de cambios cerebrales en los trastornos de ansiedad y del humor, como en la depresión uni, bipolar y en el PTSD, están mostrando que cambios en el volumen de estructuras como hipocampo, corteza prefrontal y amígdala deben ser considerados como parte de las consecuencias neurobiológicas de estas enfermedades. La

remodelación estructural en estas regiones del cerebro es importante para los trastornos psiquiátricos humanos porque la alteración de los circuitos es probable que contribuya al daño de la función cognitiva y la regulación del afecto. Se reconoce el estrés como un factor que predispone y precipita enfermedades psiquiátricas. Así, los modelos animales son pertinentes a los trastornos psiquiátricos humanos mostrando el delicado equilibrio entre protección y lesión y proporcionando mecanismos que realcen la posibilidad de que los cambios en el cerebro, en por lo menos algunos trastornos psiquiátricos mayores, puedan ser tratables.

Comorbididad depresión-abuso de sustancias

La alta comorbididad entre patologías psiquiátricas, en general, y la depresión, en particular, ha dado lugar a una nueva entidad clínica que se ha denominado "patología o trastorno dual". La proporción de trastornos depresivos en los individuos con dependencia a estimulantes es sustancialmente más alta que en la comunidad, en general. Por otro lado, los síntomas depresivos son considerados como un componente mayor de los síntomas de abstinencia.

La predisposición o vulnerabilidad para adquirir una conducta adictiva comparte determinadas características neurobiológicas con la propensión a padecer un trastorno afectivo. El estrés constituye un nexo de unión de gran relevancia en la patología dual. Diversos modelos experimentales de estrés y observaciones clínicas ponen de manifiesto la participación del estrés en modelos experimentales de depresión y en la fisiopatología clínica de la depresión. Un estudio ha puesto de manifiesto que los eventos vitales estresantes pueden incidir en los síntomas depresivos y en abuso de sustancias en adolescentes del sexo femenino, pero no en varones (Hoffmann, JP; Su, SS 1998). Silberg, J et al. (1999) encuentran resultados similares si bien defienden la implicación del componente genético en la incidencia aumentada de depresión entre adolescentes del sexo femenino.

Otros estudios experimentales y clínicos muestran una correlación directa entre los niveles de corticosterona y: a) la adquisición y mantenimiento de conductas de autoadministración de anfetaminas (Piazza, PV et al., 1991); b) la cantidad de droga autoadministrada; c) la recaída en la conducta de autoadministración de droga extinguida (Piazza, PV et al., 1994). La autoadministración de cocaína disminuye por adrenalectomía o inhibición de la síntesis de corticoides con metirapona (Goeders, NE et al., 1993), reducción que revierte con la administración de corticosterona (Piazza, PV; Le Moal, ML, 1996). Estos datos sugieren que niveles incrementados de corticosterona pueden aumentar la vulnerabilidad a las sustancias de abuso. Por otra parte, el aumento de sensibilidad

a los efectos de la corticosterona, presente de forma natural en unos individuos o inducido por estrés en otros, puede aumentar, asimismo, la vulnerabilidad para desarrollar consumo de droga. Estos datos apoyan la noción de un sustrato común en la patología dual.

En líneas generales se considera que la comorbididad depresión-abuso de sustancias puede reflejar alteraciones neuroquímicas compartidas en la función de la serotonina, dopamina, CRH y NPY. Estas alteraciones se observan en pacientes y en modelos animales de depresión y dependencia a estimulantes, en particular en estructuras del sistema límbico.

Existen diversas teorías para explicar la relación entre dependencia a sustancias y depresión. En primer lugar, se ha sugerido que ambos procesos constituirían la manifestación sintomática de un mismo proceso de base, con similares componentes genéticos y neurobiológicos (vulnerabilidad). Una segunda hipótesis sostiene que la administración continua de drogas provocaría cambios neuroadaptativos que conducirían a un trastorno psiquiátrico. Otra teoría sostiene que el consumo de drogas sería secundario a la alteración psiquiátrica, de forma que la droga intentaría revertir las anomalías basales de la patología psiquiátrica o provocadas como consecuencia del consumo de las drogas de abuso. Finalmente, un modelo bidireccional sostiene que cada uno de los trastornos puede aumentar la vulnerabilidad del otro. Datos farmacológicos apoyan la hipótesis unitaria ya que se sabe que los antidepresivos actúan mejorando la depresión y disminuyendo el consumo de drogas. Incluso, los pacientes deprimidos con dependencia al alcohol, a la cocaína o a la nicotina responden mejor a los antidepresivos que los individuos no depresivos con dependencia de estas sustancias.

Además de la neurobiología compartida entre depresión y dependencia de drogas, se puede considerar que el síndrome de abstinencia a drogas y la depresión presentan, asimismo, elementos neurobiológicos comunes. Sabemos que el síndrome de abstinencia tiene lugar cuando se suprime bruscamente la administración de una droga o cuando se administra un fármaco antagonista de la misma. Y es un hecho contrastado la existencia de síntomas depresivos durante el síndrome de abstinencia a drogas como alcohol, opiáceos y cocaína que revierten con la readministración de la droga (refuerzo negativo). En el síndrome de abstinencia podemos encontrar las siguientes alteraciones de los sistemas de neurotransmisión y que básicamente coinciden con los observados en la depresión:

1. Abstinencia a psicoestimulantes: disminución funcional de los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico en el núcleo *accumbens*; transmisión incrementada de CRH en estructuras mesolímbicas y en amígdala; disminución funcional de NPY en corteza cerebral y núcleo accumbens.

2. Abstinencia a opiáceos: disminución funcional opioide en *accumbens* y amígdala; neurotransmisión aumentada del CRH en amígdala y función noradrenérgica incrementada.
3. Abstinencia de alcohol: disminución de la neurotransmisión noradrenérgica, serotoninérgica y GABAérgica con hiperfunción del sistema CRH.

Depresión, afecciones cardiovasculares y tumorales

A. Depresión y enfermedad cardiovascular

Aumentan las evidencias de que la depresión constituye por sí misma un factor de riesgo independiente para eventos cardiacos en personas sin enfermedad coronaria conocida ((Ariyo, AA et al., 2000) y también en pacientes con enfermedad coronaria establecida, particularmente después de un infarto de miocardio, situación en la que se constituye como un factor independiente de riesgo de mortalidad aumentada en los adultos mayores (Barth, J et al., 2004).

En una revisión de los estudios más relevantes publicados con relación a la depresión como factor de riesgo coronario, a los mecanismo bioconductuales implicados y a los resultados de los tratamientos de la depresión llevada a cabo por Lett, HS et al. (2004), los autores concluyen que el riesgo relativo estimado de enfermedad cardiovascular para personas sanas oscila entre 1,5 y 2, mientras que para los pacientes con enfermedad coronaria el riesgo de morbididad y de mortalidad varía entre 1,5 y 2,5.

El tratamiento de la depresión mejora la calidad de vida de los pacientes, y aunque los resultados preliminares de algunos estudios sugieren una tendencia a un mejor pronóstico cardiovascular con el tratamiento antidepresivo, todavía no ha podido demostrarse de manera convincente. De hecho, un estudio de Broadley, AJ et al. (2002) con pacientes en tratamiento con depresión muestra afectación de la función endotelial, factor de riesgo de aterosclerosis y, por tanto, de enfermedad coronaria.

En pacientes sometidos a un *bypass* coronario el diagnóstico de depresión antes de la cirugía se ha relacionado con un mayor índice de reingreso hospitalario (Saur, CD et al., 2001) e incluso constituye un factor de riesgo de eventos cardíacos después de la cirugía de revascularización (Connerney, I et al., 2002), lo que sugiere, a su vez, que las emociones positivas pueden promover una recuperación más satisfactoria.

La depresión puede ser asociada con las diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria que incluye arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia

cardíaca y muerte súbita. Los mecanismos que relacionan depresión y enfermedad coronaria no son conocidos, pero se han propuesto diversos factores entre los que figuran: la cardiotoxicidad del antidepresivo, la asociación de la enfermedad depresiva con factores de riesgo cardíacos como tabaquismo, hipertensión y diabetes, una desregulación del eje HPA, la alteración del SNA, la disfunción endotelial, la activación de las plaquetas, el incumplimiento de los tratamientos médicos y la inflamación. Asimismo han sido implicados la disminución de la sensibilidad barorrefleja, la alteración de la función inmune, la fatiga crónica y la comorbididad depresión-ansiedad (Grippo, AJ & Jonson, AK, 2002) y los ácidos grasos omega-3.

Recientemente, la activación de las plaquetas, con el riesgo subsecuente de fenómenos tromboembólicos, y la disfunción del endotelio, claramente relacionada con un mayor riesgo de aterosclerosis, han cobrado protagonismo en la relación entre depresión y enfermedad coronaria. Una revisión de la literatura relativa a la relación entre depresión y alteración funcional de las plaquetas muestra que existen indicios de un incremento de la activación y de la agregación plaquetaria en la depresión, que se manifiesta por una susceptibilidad creciente para la activación de la plaqueta mediada por la serotonina y una regulación al alza y/o sensibilidad aumentada de los receptores 5-HT2A/1B con regulación a la baja de los receptores del transportador de serotonina a nivel periférico, que puede incrementar el riesgo de acontecimientos tromboembólicos en los pacientes con depresión y enfermedad cardiovascular (Schins, A et al., 2003). Respecto a la alteración de la función del endotelio vascular, un estudio de Sherwood, A et al. (2005) con 143 pacientes con enfermedad coronaria documentada (99 hombres y 44 mujeres) y de edades comprendidas entre 40 y 84 años, muestra una relación entre un mayor grado de sintomatología depresiva y la disfunción endotelial (medida por la dilatación de la arteria braquial mediada por el flujo). El uso de antidepresivos se asoció con una mejoría de la disfunción endotelial. Para estos autores, el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con depresión y enfermedad coronaria puede ser mediado, en parte, por la disfunción endotelial.

Para Carney, RM et al. (2005), la desregulación del SNA puede ser la explicación del mayor riesgo de afecciones cardiovasculares de los pacientes con depresión. De hecho, diversos estudios han evidenciado en estos pacientes, respecto de controles normales, niveles elevados de catecolaminas en plasma y de otros marcadores de alteración funcional del SNA, como aumento de la frecuencia cardíaca con respuesta exagerada a estresores físicos, disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, alta variabilidad de la repolarización ventricular y disminución de la sensibilidad de los barorreceptores. Todos estos indicadores de disfunción del SNA se han asociado a riesgos crecientes de morbididad y de mortalidad cardiaca en pacientes con enfermedad coronaria. No

obstante, son necesarias más investigaciones para determinar si la disfunción del SNA media los efectos de la depresión en el curso y en las consecuencias de la enfermedad coronaria.

Para otros autores como Matthews, SC et al. (2005), la resistencia vascular sistémica sería el factor que mejor explicaría la mayor morbididad cardiovascular de los pacientes con depresión. Los autores estudiaron 91 voluntarios con grados variables de síntomas depresivos encontrando que, al ser sometidos a una tarea estresante, en los sujetos que expresaban más síntomas de carácter depresivo la resistencia vascular sistémica era significativamente mayor que en los sujetos con menores síntomas depresivos, formulando la necesidad de estudios que investiguen si el tratamiento de la depresión puede alterar la reactividad cardiovascular.

Respecto a los ácidos grasos omega-3 (alfa linolénico, eicosapentaenoico y docosahexaenoico), diversos estudios epidemiológicos apoyan la relación entre consumo de pescado/marisco y menor prevalencia de depresión. Se ha informado de una correlación negativa entre el consumo de pescado y la depresión (Hibbeln, JR., 1998) así como de una acción protectora del consumo de pescado frente a la depresión postparto (Hibbeln, JR., 2002), al trastorno bipolar (Noaghiul, S & Hibbeln, JR., 2003), al trastorno afectivo estacional (Cott, J & Hibbeln, JR., 2001) y al trastorno depresivo con ideas de suicidio (Tanskanen, A et al., 2001). Un estudio realizado en Nueva Zelanda por Silvers, KM & Scott, KM (2002) muestra que el consumo de pescado muestra una significativa asociación con un mejor estado de salud mental. No obstante, estudios recientes de Hakkarainen, R et al. (2004) cuestionan esta relación. Dietas deficitarias en ácidos grasos omega-3 tienen consecuencias negativas en la estructura y en el funcionamiento del cerebro, así como en el aprendizaje y en el comportamiento ya que estos ácidos grasos son un componente esencial del SNC, siendo fundamentales para el mantenimiento de la estructura dinámica y la función de la membrana neuronal. Además, se sabe que los ácidos omega-3, en particular el eicosapentaenoico, son inhibidores de las citocinas proinflamatorias IL-1β y TNF-α relacionadas, a su vez, con la severidad de la depresión (Suarez, EC et al., 2003). Estas dos acciones sobre el SNC y las citocinas proinflamatorias serían los mecanismos a través de los cuales podrían influir los ácidos grasos omega-3 en la depresión.

B. Depresión y cáncer

Desde hace tiempo, la creencia popular ratificada por la opinión de muchos profesionales médicos apoya la relación entre la depresión y el cáncer. En la década de los ochenta la relación entre depresión y cáncer fue objeto de diversos estudios con resultados dispares. Shekelle, RB et al. (1981) y Persky, VW et al.

(1987) informan de la relación entre síntomas autoinformados de depresión y mayor riesgo de mortalidad por cáncer tras un período de seguimiento de 17 años y 20 años, respectivamente. Estudios posteriores (Hahn, RC et al., 1988; Kaplan, GA et al., 1988; Zonderman, AB et al., 1989) no encuentran ninguna relación entre ambas variables. Situados en la década de los noventa, Friedman, GD et al. (1994) informan de un riesgo ligeramente superior de cáncer en la depresión, mientras que Linkins, RW y Comstock, GW (1990) informan de una fuerte asociación entre depresión y desarrollo de cáncer pero solo para los fumadores. Un metaanálisis llevado a cabo por McGee, R et al. (1994) pone de manifiesto una pequeña asociación con ligera significación estadística entre depresión y posterior desarrollo de cáncer. Sin embargo, un estudio prospectivo de Penninx, BW et al. (1998) con 4.825 personas (1.708 hombres y 3.117 mujeres) de edad avanzada (71 años y superiores) muestra una incidencia incrementada de todos los tipos de cáncer en los pacientes con depresión crónica de al menos seis años. Estos investigadores encontraron un incremento de riesgo del 88% para un promedio de seguimiento de 3,8 años; un aspecto a destacar es que los resultados fueron únicamente referidos a la depresión crónica y no a los períodos de depresión episódica. Para Kiecolt-Glaser, JK & Glaser, R (1999), la depresión puede actuar no sólo a través de su efecto sobre el sistema inmune sino también modificando otras vías relevantes para la carcinogénesis, como la reparación del DNA y la apoptosis (ver capítulo 27). Más recientemente, diversos autores apoyan la relación depresión-cáncer. Carney, CP et al. (2003) en un estudio de cohorte retrospectivo informan que la depresión precedió con mayor frecuencia al cáncer de páncreas en comparación con otros tumores digestivos y extradigestivos. Spiegel, D & Giese-Davis, J (2003) sostienen que existen evidencias de que la depresión es un factor que predice la progresión y la mortalidad por cáncer y que existe una relación bidireccional entre ambos factores. Asimismo opinan que el apoyo psicosocial disminuye la depresión, la ansiedad, el dolor y que puede aumentar el tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer. Para estos autores, los mecanismos psicofisiológicos que median en la relación depresión-cáncer incluyen las variaciones diurnas del cortisol y de la melatonina y las alteraciones de la función inmune inducidas por la depresión que pueden afectar a la función de vigilancia del cáncer. Para Reiche, EM et al. (2004), la depresión se asocia: a) con una actividad disminuida de las células T citotóxicas y NK, que afecta al proceso de vigilancia inmune tumoral y b) con los eventos que modulan el desarrollo y acumulación de mutaciones genéticas e inestabilidad del genoma. Irie, M et al. (2005) evaluaron los niveles de 8-OH-dG en los leucocitos periféricos de 30 pacientes con depresión y 60 personas normales. Los pacientes con depresión mostraron niveles de 8-OH-dG significativamente más altos que los controles normales. También se evidenció una correlación positiva entre la puntuación obtenida en la escala CES-D (*Center for Epidemiologic Studies Depresión*) y los niveles de

8-OH-dG en los pacientes deprimidos, en especial en las mujeres. Los autores sugieren que la depresión clínica es un factor de riesgo para la iniciación del cáncer a través del daño oxidativo del DNA. Montezeri, A et al. (2005) analizaron el papel de diversas variables psicológicas en el desarrollo de cáncer de mama en mujeres iraníes. Durante tres años, 3.000 mujeres fueron entrevistadas por personal especializado antes de que se dispusiera de un diagnóstico definitivo. Entre los datos recogidos figuraron: variables demográficas (edad, nivel de educación y estado civil), factores de riesgo conocidos (edad de la menarquia, edad del primer embarazo a término, historia familiar de cáncer de mama, datos relativos a la menopausia y uso de anticonceptivos orales), variables psicológicas (humor depresivo, ansiedad, desesperación, pérdida de interés y anhedonia, uso de medicación psiquiátrica) y valoración de la salud global y de la calidad de vida. Un total de 243 pacientes fueron diagnosticadas de cáncer de mama y se seleccionaron al azar 486 mujeres con lesiones benignas como muestra de control. Los resultados más significativos fueron los relativos a las variables psicológicas que mostraron diferencias significativas respecto a la depresión, la ansiedad, la desesperación y la pérdida de interés y anhedonia. Tras el análisis de regresión logística múltiple, además de la historia familiar y la edad de menarquia, el humor depresivo y la desesperación fueron factores significativos. Los autores sugieren que además de los factores de riesgo conocido, ciertos determinantes psicológicos como la depresión pueden jugar un papel en la etiología del cáncer de mama.

Finalmente, otro factor que, al menos teóricamente, puede estar implicado en la relación depresión-cáncer, es la IL-6 cuya producción junto a otras citocinas está incrementada en los estados depresivos como han señalado Maes, M et al., (1997) y Dentino, AN et al., (1999). La implicación de esta citocina en el cáncer ha sido objeto de detallado análisis en el Capítulo 27.

2. Trastorno bipolar

Trastorno bipolar es, como sabemos, un trastorno del estado de ánimo que, en alguna ocasión, cursa con un episodio maníaco o hipomaníaco. Es decir: son pacientes que presentan episodios depresivos y maníacos con una duración de varios meses cada uno de ellos.

Se considera que el paciente con episodios maníacos puede tener alguna vez en su vida un episodio depresivo por lo que hablar de manía es hablar de trastorno bipolar, término utilizado en la actualidad. Lo básico y fundamental del trastorno bipolar es la presentación de un episodio de manía o hipomanía cuyas características precisa el DSM-IV y que podemos sistematizar según la Tabla 31.I.

En el caso de episodio maníaco hay que especificar la gravedad, distinguiéndose 6 posibilidades: ligero, moderado, grave no psicótico, grave psicótico y en remisión parcial o total.

La prevalencia del trastorno bipolar se sitúa por debajo del 1% de la población normal, siendo la relación por sexos de un hombre por cada 1,2 mujeres. Existen antecedentes familiares en el 65% de los casos, siendo el riesgo de padecerlo en los familiares de primer grado del 4,8-18,6%.

Entre los neurotransmisores implicados en esta enfermedad figuran: la noradrenalina (NA), la dopamina (DA), la serotonina (5-HT), el GABA y la acetilcolina (ACh). La NA y la 5-HT parecen estar reducidas en este trastorno; el exceso de D está relacionado con los síntomas psicóticos; el GABA mejora el cuadro clínico cuando es potenciado con valproato sódico. Para algunos autores la fase depresiva se caracteriza por una sobreproducción de acetilcolina y una disminución de adrenalina y la fase maníaca por alteraciones contrarias a las anteriormente descritas. Informes recientes apoyan un cierto protagonismo para ciertos genes y para una disfunción glutamatérgica, trastornos mitocondriales y estrés del retículo endoplásmico (Kato, T et al., 2005).

El trastorno bipolar se clasifica en:

- Bipolar I: según que presenten, o hayan presentado, alguna vez en su vida, algún episodio maníaco.
- Bipolar II: según que hayan padecido un episodio depresivo hipomaníaco pero nunca un episodio maníaco completo.
- Ciclotímico: pacientes que presentan períodos breves (2-6 días) de alternancia depresión/euforia.
- Trastorno bipolar no especificados.

Estudios funcionales han demostrado la existencia en el trastornos bipolar de una disfunción del sistema neuroendocrino consistente en alteraciones: del eje HPA, puesta de manifiesto por una respuesta atenuada al test de supresión de la dexametasona; del eje HPT, que se manifiesta por una atenuada liberación de la TSH en respuesta a la administración de TRH; del eje HPG, que incluye un aumento basal de LH, disminución basal de FSH y aumento sérico de testosterona y androstenediona; y respuestas atenuadas de la prolactina y hormona de crecimiento. Se cree que estas alteraciones neuroendocrinas pueden ser debidas a una disfunción del sistema serotoninérgico central. El estudio de pacientes con trastorno bipolar mediante técnicas de neuroimagen han puesto de manifiesto una hipófisis significativamente menor que la de controles sanos o la de pacientes con depresión unipolar.

TABLA 31.I

	E. MANÍACO	E. HIPOMANÍACO
Episodio preciso y persistente con estado de ánimo anormalmente elevado expansivo o irritable durante.....	7 días Si ha precisado hospitalización, cualquier duración	4 días
Tres de los síntomas siguientes (o cuatro si el estado de ánimo es sólo de irritación)	1. Excesiva autoestima o grandiosidad 2. Menor necesidad de dormir 3. Locuacidad 4. Sensación de pensamientos rápidos o "vuelos de ideas 5. Distraibilidad 6. Actividades de alto riesgo (p. ej., negocios absurdos)	
	* Problemas en el funcionamiento cotidiano o que requiere hospitalización para impedir daños propios o ajenos	* Cambio inequívoco, durante el episodio del funcionamiento habitual de esa persona * Cambios anímicos y de comportamiento apreciados por otros
		* El episodio no es tan grave como para originar problemas en el funcionamiento cotidiano o requerir un ingreso y no hay síntomas psicóticos
	No debidos a medicamentos, drogas o a una condición édica general (por ejemplo, hipertiroidismo)	

Estrés y trastorno bipolar

El estrés, al parecer, influye en la edad de inicio o en el desencadenamiento de episodios. En un estudio con 52 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar I controlados durante dos años y con registro de eventos de vida cada tres meses, se constató que aquellos pacientes que habían presentado episodios de la

enfermedad experimentaron, en los tres meses anteriores, significativamente más estresores severos y mayor estrés global que aquellos que no tuvieron episodios (Hamman, C et al., 1997). En otro estudio con 46 pacientes con episodios de manía, en que se documentaron los sucesos de vida durante los seis meses previos al primer episodio de manía y seis meses después del mismo, se encontró que la puntuación media de estrés fue significativamente mayor antes del episodio que después, siendo mayor la asociación para varones de menor edad (Mathew, KA et al., 1998).

Así mismo, se ha informado de la relación entre estrés psicosocial y suicidio consumado, según un estudio realizado en Finlandia en que se obtuvieron datos de 25 pacientes con trastorno bipolar y 56 de depresión mayor, fallecidos todos por suicidio. A través de una entrevista efectuada a parientes se pudo constatar que, en las dos terceras partes de las víctimas de ambos grupos, había tenido lugar al menos un suceso estresante de vida durante los tres meses anteriores y, en el 42% de los mismos, durante la última semana; es decir, la mayoría de los suicidios completados tanto en el trastorno bipolar como en el unipolar parecen estar asociados con el estrés psicosocial reciente. Sin embargo, hay que tener presente que los estresores comúnmente están relacionados con el comportamiento de la víctima. (Isometsa E et al., 1995).

Un hecho a destacar es que el trastorno bipolar y el alcoholismo son dos enfermedades muy relacionadas, agravando el cuadro clínico del paciente cuando existe comorbididad de las mismas. El alcoholismo suele anteceder más frecuentemente al trastorno bipolar y, desde el punto vista patogénico, se puede establecer un nexo entre ambos, basado en los deficientes niveles de monoaminas y en una personalidad marcada fundamentalmente por el neuroticismo y el psicoticismo.

3. Trastornos por ansiedad

La ansiedad es una emoción normalmente experimentada por todas las personas, en mayor o menor grado según el estímulo determinante. Pero además de su carácter "normal" puede tener un significado patológico que entra en el terreno de los psiquiatras y/o psicólogos.

En condiciones normales la ansiedad tiene una función adaptativa, es decir, es un elemento de supervivencia, motivando al individuo para realizar sus funciones o actividades. Cuando la ansiedad dificulta e interfiere el comportamiento de la persona, se constituye en centro de atención para el individuo y se convierte en ansiedad patológica; de esta forma se puede

experimentar un sentimiento de amenaza y de alteración del equilibrio interno en ausencia de un peligro real o como una manifestación desproporcionada al estímulo desencadenante.

En la ansiedad hay que distinguir diversos componentes:

1. Componente cognitivo. Hace referencia a la percepción subjetiva de aprensión, temor, inquietud, preocupación, etc. Asimismo la persona no piensa con claridad, tiene dificultades para realizar sus tareas cotidianas.
2. Componente fisiológico. Por activación del sistema nervioso autónomo, con diversas manifestaciones como, por ejemplo, cardiovasculares, respiratorias, gastrointestinales, musculares, etc.
3. Componente conductual: movimientos o posturas del cuerpo, conducta de escape y evitación.

Los trastornos de ansiedad que incluye el DSM-IV son:

- Trastorno de pánico
- Fobias:
  - Agorafobia sin historia de trastorno de pánico
  - Fobias específicas
  - Fobia social
- Trastorno de ansiedad generalizada
- Trastorno obsesivo-compulsivo
- Trastorno de estrés post-traumático
- Trastorno de estrés agudo
- Trastorno de ansiedad por condición médica general
- Trastorno de ansiedad inducida por sustancias
- Trastorno de ansiedad no específica
- Trastorno de ansiedad por separación

Únicamente los cuatro primeros (trastorno de pánico, fobias, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno obsesivo-compulsivo) serán objeto de un breve comentario ya que el síndrome de estrés post-traumático ya se ha tratado con anterioridad.

Pero antes de entrar a analizar cada situación particular, resulta de interés examinar los mecanismos neuroquímicos que han sido propuestos para explicar la ansiedad, ya que diversas alteraciones detectadas en estos pacientes son similares a las que se presentan en el estrés.

Mecanismos biológicos de la ansiedad

Los principales sistemas de neurotransmisión que han sido implicados en la sintomatología ansiosa son: sistema catecolaminérgico, serotoninérgico y el complejo receptor $GABA_A$-benzodiazepinas.

1. Sistema Noradrenérgico. Datos experimentales:

- Primates expuestos a estímulos amenazantes han mostrado signos que indican una respuesta de miedo, como son: a) signos fisiológicos: aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial, aumento de la respiración; y b) signos conductuales, como sobresaltos, movimientos de retorcimiento de manos, peleas, etc.
- La lesión del *locus cerúleus* y la presentación ulterior de estímulos amenazantes no ha originado ninguna respuesta de miedo.
- La estimulación eléctrica del *locus cerúleus* y estímulos amenazantes daban lugar a una respuesta mayor de miedo ante el mismo estímulo.

Otros estudios realizados utilizando fármacos activos sobre el receptor α_2-adrenérgico también han servido para confirmar la participación del sistema noradrenérgico en la génesis de los síntomas de ansiedad:

- La activación de estos receptores produce, en las neuronas del *locus cerúleus*, un enlentecimiento en la frecuencia de los impulsos y una disminución de la actividad noradrenérgica.
- La inhibición del receptor α_2 incrementa la frecuencia de impulsos y también la actividad noradrenérgica.
- La administración de clonidina (agonista α_2) a primates disminuye significativamente la respuesta del estímulo amenazante.
- La administración de yohimbina (antagonista α_2) produce un importante aumento de la respuesta de miedo.

2. Sistema Serotoninérgico

En animales de experimentación, la disminución de la actividad del sistema serotoninérgico produce efectos ansiolíticos. El aumento de la actividad de dicho sistema origina efecto ansiógeno.

Otros datos que apoyan la participación de este sistema se basan en la eficacia terapéutica de los inhibidores de la recaptación de la serotonina, en los cuadros

obsesivo-compulsivos y en los trastornos de pánico. Por ello se piensa que en la génesis de dichas enfermedades existe una disfunción del sistema serotoninérgico.

3. Sistema septo-hipocámpico

Desde hace años viene sosteniéndose que el *septum* y el hipocampo formarían un sistema denominado "Sistema de Inhibición Conductual", de tal forma que estímulos nuevos o que implican castigo o frustración originarían una respuesta de inhibición de conducta, incremento del *arousal* y aumento de la atención selectiva. El *septum* y el hipocampo son estructuras que, como sabemos, forman parte del sistema límbico, mantienen conexiones entre sí, a través de la fimbria y el fórnix, y con el tronco cerebral y áreas corticales y utilizan la acetilcolina como neurotransmisor.

Teniendo en cuenta las proyecciones de tipo serotoninérgico y noradrenérgico que reciben dichos núcleos podrían quedar integrados los tres sistemas, de esta forma, en las respuestas de ansiedad:

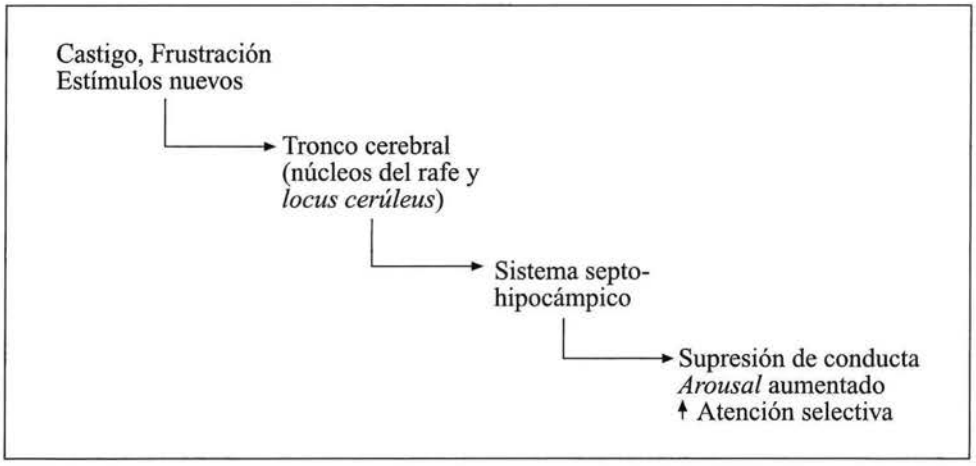


FIGURA 31.8

4. Sistema GABAérgico

La participación de este sistema en la ansiedad proviene de la eficacia terapéutica de las benzodiacepinas en el control de los síntomas de ansiedad. Sabemos que el GABA es un neurotransmisor inhibitorio, que regula la transmisión nerviosa de, aproximadamente, un tercio de los impulsos; entre los

sistemas regulados por el GABA se encuentran el catecolaminérgico y el serotoninérgico que, como hemos visto, han sido implicados en la patogenia de los trastornos de ansiedad. De esta forma una alteración del sistema GABAérgico, por ejemplo, por anomalías estructurales del receptor $GABA_A$, podría estar implicada en la génesis de los trastornos de ansiedad.

Actualmente se conoce la existencia de un péptido endógeno que actúa como agonista inverso de los receptores benzodiacepínicos y que se conoce con el nombre de péptido inhibidor de la fijación del diazepam. Esto ha sugerido la posible existencia de sustancias endógenas cerebrales en la génesis de la ansiedad.

5. Otras sustancias

Otras sustancias (hormonas del eje HPA, neurosteroides, neurotransmisores y neuropéptidos) se han relacionado con la ansiedad.

5.1. Hormonas del eje HPA

Las hormonas del eje HPA (CRH, ACTH y cortisol) aumentan normalmente en los estados de miedo y ansiedad y parecen modular la respuesta a los eventos amenazantes. La administración intracerebral a ratas de CRH provoca conductas de tipo ansioso. Estudios preclínicos sugieren que el CRH y sus receptores juegan un decisivo e integrador papel en la respuesta de estrés y en conductas relacionadas con la ansiedad.

Sabemos que existen dos importantes sistemas de CRH en el cerebro: uno que tiene como protagonista al NPV del hipotálamo (sistema neuroendocrino) y otro sistema con células CRH localizadas en la amígdala (NCA) y en el BNST, que estaría más relacionado con respuestas fisiológicas y conductuales asociadas con el miedo y la ansiedad. Mientras que los GC frenan la producción de CRH en el NPV, aumentan la expresión de CRH en amígdala y BNST promoviendo, de esta manera, conductas relacionadas con la ansiedad y el miedo. Neuronas CRH de la amígdala proyectan al LC y contribuyen a incrementar el *arousal* (activación) en los estados de miedo y ansiedad. En ratas, un agonista de CRH [CRH (1-41)] postsináptico produce, a bajas dosis, un incremento del *arousal* mientras que a dosis altas tiene efectos ansiogénicos. Esto sugiere que el incremento progresivo de los niveles de CRH en el cerebro puede asegurar la transición de un estado inicial de *arousal* incrementado a otro estado de expectación ansiosa en situaciones estresantes.

Ratones transgénicos que sobreexpresan CRH muestran un perfil conductual y neuroendocrino consistente con niveles incrementados de estrés y ansiedad que

incluye aumento de ACTH y corticosteroides y muestran, generalmente, los mismos cambios de conducta observados en ratones a los que se administra CRH exógeno. Datos recientes señalan una insensibilidad de los receptores postsinápticos, pero no presinápticos, en ratones que sobreexpresan CRH. Por contra, en ratones deficientes en CRH y a pesar de la activación del eje HPA inducida por estrés, la respuesta conductual al estrés no parece resultar afectada de forma notable, sugiriendo que otras moléculas tipo CRH pueden estar implicadas en los efectos conductuales mediados por receptores CRH.

La deleción de los genes que codifican receptores CRH-1(CRH-R1) o CRH-2 (CRH-R2) tiene profundos efectos sobre la conducta. Ratones deficientes en CRH–R1 muestran una respuesta alterada al estrés con reducción de la conducta de ansiedad; la deleción de los genes de CRH-R2 tiene el efecto inverso al menos en machos. Estos datos sugieren que el CRH-R1 media el efecto ansiógeno del CRH mientras que el CRH-R2 puede estar involucrado en la ansiolisis. En ratones con deficiencia en ambos tipos de receptores se encuentran alteradas la conducta relacionada con la ansiedad y la respuesta del eje HPA al estrés, habiéndose observado efectos dependientes del género: las hembras presentan disminución de la conducta de ansiedad en tanto que en los machos no se afecta la conducta relacionada con la ansiedad. Otros estudios en este sentido han puesto de manifiesto un protagonismo del genotipo de la madre en el desarrollo de ansiedad del cachorro: los nacidos de un heterocigoto o madre mutante desarrollan significativamente más ansiedad. La proteína que liga CRH (CRH-BP) puede jugar, asimismo, un importante papel modulador de la acción de CRH: ratones transgénicos que sobreexpresan CRH-BP tienden a mostrar menor ansiedad y viceversa.

Los efectos de los corticosteroides en las conductas relacionadas con la ansiedad pueden ser mediados por mecanismos genómico y no genómico (control de la excitabilidad neuronal). Los receptores de los corticosteroides en el hipocampo juegan un importante papel en la terminación de la respuesta de estrés agudo. Estudios con un modelo animal de PTSD sugieren una alteración del balance del receptor de mineralocorticoides (MR) *versus* receptor GC (GR), medido por la expresión de los niveles de mRNA en el hipocampo durante la fase de recuperación que sigue a estrés agudo: la proporción MR/GR disminuye pero solo en animales con un *feebback* realzado también. Datos recientes sugieren que bajos niveles de corticosteroides ejercen una acción permisiva (vía MR) en la conducta de inmovilidad y otras conductas relacionadas con el miedo agudo. Mayores niveles de corticosteroides refuerzan la adquisición, condicionamiento y consolidación de una experiencia estresante de carácter ineludible, así como en los procesos de potenciación de miedo subyacente a través de un mecanismo dependiente de GR.

5.2. Neurosteroides

Los neurosteroides son una nueva clase de neuromoduladores sintetizados directamente en el cerebro a partir del colesterol que al parecer actúan a través de la modulación alostérica del receptor $GABA_A$, si bien pueden estar involucrados otros receptores. La síntesis de neuroesteroides es regulada por un receptor periférico de benzodiacepinas localizado en la membrana de la mitocondria. Parte de los efectos ansiolíticos de las benzodiacepinas puede involucrar de hecho un incremento de la síntesis de neuroesteroides. En definitiva, se considera a los neurosteroides ansiolíticos endógenos naturales.

5.3. CCK, NPY, taquicininas (SP, neurocininas A y B), péptido natriurético, glutamato y óxido nítrico

Todos estos factores pueden jugar un importante papel en conductas relacionadas con la ansiedad y el miedo. Respecto a la CCK es conocido que tiene un efecto particularmente relevante en los trastornos de pánico, pudiendo influir también en procesos cognitivos. Por su parte, la microinyección de glutamato (aminoácido excitador) en la sustancia gris periacueductal (SGP) de ratas induce una reacción de huida. Respecto al óxido nítrico, se sabe que puede estar involucrado en parte de los efectos mediados por receptores NMDA; la inyección de inhibidores de NOS en la SGP tiene efectos ansiolíticos y un estrés de refrenamiento induce la expresión de NOS en dicha área y otras relacionadas con los mecanismos de defensa, sugiriendo que el NO participa en las respuestas defensivas.

La SP, que es uno de los péptidos más abundantes en el SNC, se ha encontrado junto a su receptor NK1 en áreas cerebrales involucradas en la regulación del estrés y en la respuesta de ansiedad (se ha demostrado recientemente que los estresores emocionales aumentan el flujo de SP en estructuras específicas del sistema límbico como la amígdala y el septum y que la magnitud de este efecto depende de la severidad del estresor). Dependiendo del área del cerebro, el aumento de la concentración intracerebral de SP produce principalmente respuesta de tipo ansiógeno en tareas de comportamiento.

6. Receptores de BZD

Finalmente, se ha hipotetizado con la posibilidad de que una alteración funcional de los receptores de BZD pueden jugar un papel en la ansiedad. Modelos animales de ansiedad que implican exposición al estrés crónico han mostrado una disminución específica de los receptores de BZD en la corteza prefrontal y el hipocampo.

En este punto merece la pena hacer algunas consideraciones acerca del papel de los receptores de BZD en el estrés. Sabemos que existen dos tipos de receptores de BZD: centrales y periféricos. Estos últimos se localizan, entre otros órganos periféricos, en suprarrenales, riñones, corazón, pulmones (órganos con alta actividad durante el estrés) y ovarios, habiéndose relacionado con la síntesis de los esteroides pues la expresión de RPBZD es especialmente alta en los órganos que sintetizan esteroides. El RPBZD es una proteína mitocondrial constituida al menos por dos subunidades: una, de aproximadamente 30 kDa, que tiene el punto de unión a BZD, y otra subunidad de 18 kDa, que une derivados carboxamida de la isoquinolina (Gavish, M et al., 1992). Un estudio de Zilz, A et al. (1999) con ratas en el período neonatal sugiere que los RPBZD constituyen un requisito previo para la síntesis de esteroides suprarrenales y que el período de respuesta disminuida al estrés de ratas en el período neonatal puede ser la consecuencia de una disminución de la expresión de RPBZD. Se ha sugerido que estos receptores están involucrados en la translocación del colesterol del exterior a la membrana interna de la mitocondria (Gavish, M & Weizman, R., 1997).

Examinemos el papel de los receptores periféricos de BZD (RPBZD) en el estrés. Según parece, los RPBZD están involucrados en la regulación de algunos de los sistemas mayores de estrés como el eje HPA, el SNS, el eje reninaangiotensina y el eje neuroendocrino-inmune. Su localización en las membranas mitocondriales sugiere que, además de su participación en la síntesis de esteroides, pueden estar involucrados también en procesos metabólicos celulares básicos; la existencia de una alta densidad de receptores de BZD en tejidos con alta actividad en citocromo-oxidasa y fosforilación oxidativa apoyan dicha suposición. En leucocitos y eritrocitos humanos también se han identificado receptores de BZD en las membranas plasmáticas, que podrían estar involucrados en la función neuroendocrino-inmune, mientras que los receptores mitocondriales parecen estar involucrados en el transporte de moléculas específicas en la mitocondria. La participación de los RPBZD en la regulación de procesos biológicos básicos pertenecientes a la respuesta fisiológica al estrés como el metabolismo celular, la actividad neuroendocrina y el funcionamiento inmune son los elementos del posible papel de su mediación en la adaptación del organismo al estrés. Un estudio de Colmes, PV y Drugan, RC (1993) sugiere que el SNC está involucrado en la regulación de los receptores periféricos durante el estrés a través de un factor posiblemente hormonal.

A. Los receptores periféricos de las BZ en el estrés agudo

1. Estudios con animales

Animales sometidos a distintos tipos de situaciones estresantes han puesto de manifiesto un incremento de RPBZD: así, la aplicación de choques eléctricos ineludibles en la cola de ratones aumentó la densidad de receptores en los riñones

pero no en la corteza cerebral (Drugan, RC et al., 1986); la cirugía abdominal en ratas se siguió de un significativo incremento en la densidad de RPBZD en cerebro y riñón los tres primeros días de post-cirugía con normalización posterior al cabo de los siete días en relación con la cicatrización de la herida quirúrgica (Okun, F et al., 1988); el estrés de natación forzada se asoció con un aumento de RPBZD en riñón y bulbo olfatorio (Novas, ML et al., 1987); un estrés sonoro originó un aumento de densidad de RPBZD en la corteza cerebral con disminución paralela de los receptores centrales cerebrales (Mennini, T et al., 1989).

2. Estudios en humanos
En un estudio con residentes de psiquiatría sometidos a un examen académico que, como sabemos, constituye una situación de estrés agudo, se observó un aumento significativo de RPBZD en las plaquetas inmediatamente después del examen, con normalización total al cabo de 10 días (Karp, L et al., 1989).

En conclusión: estudios con animales y humanos han mostrado un incremento de RPBZD en situaciones de estrés agudo.

B. Los receptores periféricos de las BZD en el estrés crónico

1. Estudios en animales
Así como la aplicación a ratas de cinco choques eléctricos en la cola origina un incremento de la densidad de los RPBZD, la aplicación de 80 choques repetidos produce una significativa reducción de la densidad de dichos receptores en cerebro, corazón, riñón e hipófisis (Drugan, RC et al. 1986); de la misma manera, otros modelos de estrés crónico han mostrado similares efectos en la expresión de RPBZD: así, cinco días de inanición dieron lugar a la disminución de los RPBZD en suprarrenales, riñón y corazón, aunque no resultó afectada la densidad de receptores en ovario, hipotálamo e hipófisis (Weizman, R et al., 1990); y un estrés de natación forzada de 15 minutos durante 21 días consecutivos originó una reducción de receptores en el riñón y las suprarrenales, siendo especialmente significativa en el primero, lo que sugiere que los riñones son especialmente sensibles al estrés repetido, pudiéndose relacionar la reducción de receptores con un mecanismo adaptativo para prevenir la sobreactividad a largo plazo, inducido por estrés, del sistema renina-angiotensina (Burgin, R et al., 1996).

2. Estudios en humanos
Estudios realizados con paracaidistas israelitas han mostrado que, tras un período de entrenamiento y después de varios saltos reales, disminuye la densidad de los RPBZD en las plaquetas, indicativo de que el estrés repetido se asocia con una disminución en la producción de dichos receptores, habiéndose sugerido que los

cambios en los receptores de BZ inducidos por estrés repetido pueden ocurrir en los megacariocitos y no en las plaquetas de la sangre periférica. La reducción de la densidad de los RPBZD se acompañó de una disminución paralela de la presión sistólica, lo que hace pensar que ambos efectos del estrés serían la consecuencia de un proceso de habituación que implicaría una reducción adaptativa de la respuesta simpática (Dar, DE et al., 1991). Otro estudio llevado a cabo con 11 civiles israelitas elegidos entre la población civil que estuvo expuesta a los ataques aéreos, durante la guerra del Golfo Pérsico, evidenció una clara disminución en la densidad de los RPBZD antes y durante la guerra respecto de las cuatro semanas posteriores a su finalización; es decir, el alivio del estrés, evaluado por una disminución de la ansiedad en la Escala de Índice de Ansiedad de Hamilton, se tradujo por un incremento de RPBZD, si bien no se encontró correlación entre nivel de receptores y puntuación en depresión (Weizman, R. et al., 1994). Gavish, M et al. (1996) informan de una reducción de la densidad de RPBZD en las plaquetas de un grupo de pacientes con PTSD, hallazgos similares a los informados en pacientes con trastorno de ansiedad generalizado (en contraposición a los datos obtenidos con pacientes de TOC). Los autores sugieren que la disminución de la producción de receptores periféricos representa una respuesta adaptativa destinada a prevenir la sobreproducción de glucocorticoides en estados de *hiperarousal*.

La ansiedad ha sido relacionada también con una disminución de receptores periféricos. Nudmamud, S et al. (2000) muestran una disminución de los niveles de mRNA-RPBZD en los linfocitos de pacientes con ansiedad clínicamente manifiesta.

La disminución mitocondrial de RPBZ asociada al estrés crónico puede ser el reflejo de un mecanismo neuroendocrino de defensa consistente en la inhibición del transporte mitocondrial del colesterol y de la sobreproducción de glucocorticoides, aunque no existen datos suficientes acerca del impacto del estrés crónico en los receptores de BZ de las suprarrenales y tampoco hay ninguno que demuestre inequívocamente que los RPBZD constituyan un requisito y condición suficiente para la esteroidogénesis. Por ello, se ha sugerido que la disminución de RPBZD por estrés crónico en órganos periféricos con y sin capacidad de esteroidogénesis puede tener una finalidad de *coping* para el aumento del tono simpático y de la hipercortisolemia; asimismo, la supresión de RPBZD en el riñón durante el estrés repetido puede prevenir la sobreactividad del sistema renina-angiotensina que podría dar lugar a hipertensión inducida por estrés.

En conclusión: el estrés crónico origina, tanto en animales como en humanos, un incremento de RPBZD.

Resumiendo, según los datos actualmente disponibles y procedentes tanto de la experimentación animal como de estudios con humanos, podemos concluir que el estrés induce cambios en los receptores periféricos de las BZD que pueden observarse en diversos tejidos y que dependen de la naturaleza y cronicidad de la experiencia aversiva. El estrés agudo da lugar a un incremento de densidad de RPBZD, mientras que el estrés crónico origina una disminución de los mismos.

Estudios recientes han clarificado diversos aspectos de la ansiedad. Es el descubrimiento de una vía que comunica directamente el tálamo con la amígdala. De esta manera la amígdala recibe señales de los órganos de los sentidos, vía tálamo, lo que da lugar a una respuesta conductual, fisiológica, etc. antes de que dichas señales sean procesadas por el neocórtex. Si la señal procedente de los órganos de los sentidos es de peligro, se produce una respuesta inmediata de la amígdala antes de que la información sea procesada, analizada e interpretada por el neocórtex; es decir, la amígdala registra la señal necesaria para activar la alarma; es, por así decir, una respuesta amigdalar de supervivencia. Como sabemos, la amígdala es una estructura del sistema límbico con amplias conexiones en el SNC, que asume el control de la situación antes de que el neocórtex haya tomado alguna decisión. Lógicamente se refiere al control de aquellas situaciones que exigen una respuesta rápida como es la que tiene lugar cuando percibimos una situación de peligro inminente, que origina una reacción neurovegetativa y motora instantánea, que nos previene y libra del peligro detectado por los órganos de los sentidos. Es la explicación de que los sentimientos impulsivos desborden la razón. También la amígdala juega un papel crucial en la "memoria emocional", es decir, existen reacciones y recuerdos emocionales que se producen sin la participación del cerebro "cognitivo"; dicho en otras palabras, hacemos cosas sin que sepamos por qué las hacemos. Como contrapunto tenemos otra estructura, el hipocampo, que registra los datos y las circunstancias de forma objetiva, sin contenido emocional; la amígdala sería el contrapunto afectivo del hipocampo. La memoria emocional puede heredarse.

Estos nuevos datos pueden encontrar aplicación en los trastornos de ansiedad con fobias, así como explicar los componentes no conscientes de la ansiedad.

Circuito neural de la ansiedad

La primera estructura a considerar es la amígdala, que resulta fundamental en el circuito neural de la ansiedad. La amígdala ya ha sido objeto de análisis al tratar del sistema límbico (ver cap. 3), pero en relación con la ansiedad hay que recalcar que la amígdala media los estados de *arousal* (activación) así como la respuesta al miedo. Las fibras sensoriales visuales, auditivas, olfatorias, nociceptivas y las viscerales

que cursan a través del tálamo llegan al núcleo lateral de la amígdala con destino final en el núcleo central de la misma (NCA), donde tiene lugar la integración de la información y la ejecución de las correspondientes respuestas autonómicas y conductuales. El NCA proyecta a núcleo parabraquial, causando taquipnea; al hipotálamo lateral, que inicia la respuesta simpática; al LC, que produce aumento de la TA y de la frecuencia cardíaca e inicia la respuesta conductual al miedo; y al NPV del hipotálamo, que origina la activación del eje HPA.

Las conexiones recíprocas entre amígdala, tálamo, corteza prefrontal (CPF), corteza insular y corteza somatosensorial permite dos formas de respuesta al miedo: una respuesta rápida, que se activa por entrada directa al tálamo y, por ello, permite responder a amenazas inmediatas, y otra más lenta, vía tálamo-corteza-amígdala, que permite la valoración cortical de la información relacionada con las amenazas. El déficit en cualquiera de estas vías, o en las dos, puede conducir a la ansiedad patológica.

Otras estructuras, como el hipocampo y el CPF, han sido implicadas en la patología de los trastornos de ansiedad: 1. Disfunciones del hipocampo se han relacionado con la ansiedad patológica a consecuencia de la deficiente apreciación de la especificidad contextual de los estímulos potencialmente amenazantes. 2. Lesiones de la CPF interfieren con el proceso de extinción de respuestas emocionales (una vez adquirido, el condicionamiento al miedo es relativamente permanente, pero, después de repetidos estímulos, no se acompañan de daño, la respuesta disminuye, fenómeno que se denomina "extinción"; la corteza prefrontal controla la expresión de la respuesta emocional evitándola una vez que no es útil actuando, probablemente, sobre la amígdala). La alteración del proceso de extinción puede conducir a ansiedad patológica. El circuito neural de la ansiedad podemos esquematizarlo según lo expuesto en la Figura 31.9.

Este circuito es común en todos los trastornos de ansiedad. Sin embargo, algunas estructuras del mismo adquieren mayor protagonismo en relación con el tipo de trastorno que consideremos.

A. En el PTSD, estudios de neuroimagen funcional sugieren una hipersensibilidad de la amígdala y una deficiente activación de la corteza prefrontal ventral/medial y del hipocampo. Estudios estructurales de imagen indican menor volumen de estas dos últimas estructuras. El circuito neural del PTSD, pues, implica de forma preferente a la corteza anterior paralímbica, a la amígdala y al hipocampo.

B. En la Fobia social, estudios de RM funcional implican a la amígdala y al hipocampo si bien estudios de neuroimagen involucran, fundamentalmente, a la

amígdala. En la fobia específica, estudios de neuroimagen implican a la corteza paralímbica, corteza somatosensorial y corteza occipital.

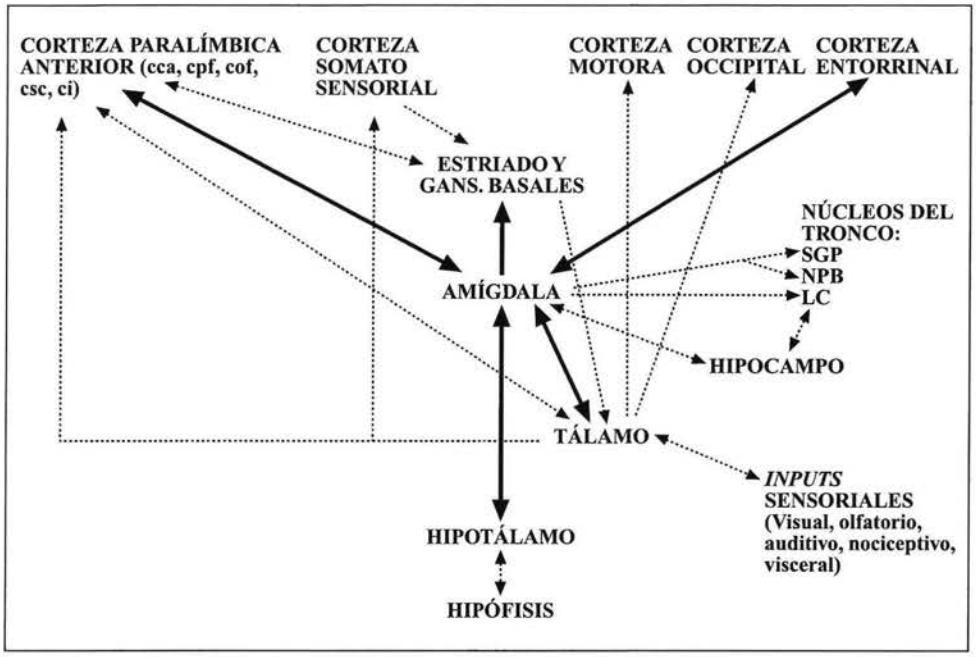


FIGURA 31.9. Esquema del circuito neural de la ansiedad (Modificado de Cannistraro, PA & Rauch, SL, 2003). **cca** = corteza cingulada anterior; **cpf** = corteza prefrontal; **cof** = corteza orbital frontal; csc = corteza subcallosa; ci = corteza insular. Según este esquema los estímulos auditivos, olfatorios o somatosensoriales hacen relevo en el tálamo, el cual proyecta a amígdala y corteza. El complejo basolateral de la amígdala es un punto de entrada del sistema que recibe también información contextual de la formación del hipocampo. Tras el procesamiento intraamigdalar de los estímulos emocionales, el núcleo central de la amígdala activa el LC y el hipotálamo. Además, el NCA activa directamente varias regiones del tronco cerebral responsables de diferentes aspectos de la respuesta de miedo y ansiedad: inmovilidad/huída, aumento de la frecuencia respiratoria (núcleo parabraquial), sobresalto (núcleo retículopontino caudal) y núcleo motor dorsal del vago que junto con el hipotálamo lateral es responsable del aumento de la frecuencia cardíaca y de la TA asociada con eventos emocionales. La CPF procesa información más elaborada ("cognitiva"), modula las respuestas conductuales, fisiológicas y neuroendocrinas (vía amígdala) y está involucrada también en la extinción de las respuestas condicionadas relacionadas con la ansiedad y el miedo.

C. En el trastorno de pánico, los estudios de neuroimagen en humanos implican, fundamentalmente, al lóbulo temporal, a la corteza prefrontal (cpf), a la corteza insular (ci), a la región motora del estriado y al hipocampo.

D. En el trastorno obsesivo-compulsivo, estudios de PET y SPECT han revelado una actividad aumentada de la corteza orbitofrontal (cof), de la corteza cingulada anterior (cga) y del estriado respecto de controles sanos con disminución de dicha actividad a continuación del tratamiento farmacológico y conductual.

E. Respecto al trastorno por ansiedad generalizada (TAG) estudios de PET han encontrado diferencias metabólicas, respecto a controles normales, en el lóbulo occipital así como en corteza, regiones límbicas y ganglios basales tras ser sometidos a tratamiento con benzodiacepinas, así como cambios en la distribución de receptores cerebrales de benzodiacepinas. En el TAG se ha sugerido la existencia de circuitos cerebrales hiperactivos que incluyen la corteza fronto/cingulada (en relación con el síntoma de preocupación), el lóbulo temporal (relacionada con los cambios autonómicos), los ganglios basales (relacionados con la tensión motora) y el tálamo (relacionado con la hipervigilancia).

Vulnerabilidad para el desarrollo de la ansiedad

Barlow, DH contempla un modelo de desarrollo de ansiedad y trastornos relacionados basado en una triple vulnerabilidad: a) vulnerabilidad biológica generalizada, de carácter hereditario; b) vulnerabilidad psicológica generalizada resultado de experiencias de vida tempranas, especialmente durante el período perinatal; y c) vulnerabilidad psicológica específica enfocada en sucesos particulares o circunstancias que estaría implicada, probablemente, en el desarrollo de trastornos de ansiedad específicos como fobia social, fobias específicas, TOC y trastornos de pánico.

Respuestas neuroendocrinas en la ansiedad

Por último, hay que significar las respuestas neuroendocrinas que tienen lugar en la ansiedad y que son equiparables a las que ocurren en el estrés: activación del sistema hipotálamo-hipófiso-adrenal, con aumento del cortisol, de catecolaminas, prolactina, vasopresina... Sin embargo, según parece, la activación de la corteza suprarrenal parece más específica de depresión, mientras que la activación catecolaminérgica se vincula más a la reacción de ansiedad.

A. Trastorno de pánico

El trastorno de pánico puede presentarse en cualquiera de los trastornos de ansiedad. Para su diagnóstico se requiere que existan ataques de pánico con carácter inesperado e intercurrente y que, al menos, en el mes siguiente a la

presentación del ataque el paciente manifieste quejas recurrentes de tener nuevos ataques, su preocupación sobre la implicación de un nuevo ataque o sus consecuencias y un cambio significativo de conducta en relación con los ataques.

El ataque de pánico consiste en la brusca aparición de miedo intenso asociado a diversos síntomas de los que, en el DSM-IV, se exigen al menos cuatro de los siguientes:

- palpitaciones, sensación de golpe del corazón, aceleración cardíaca
- sudoración
- temblor o sacudidas musculares
- sensación de respiración suspirosa o ahogo
- sensación de asfixia
- dolor o malestar en el pecho
- sensación nauseosa o malestar abdominal
- sensación de vértigo, inestabilidad, mareo o pérdida de conciencia
- sensación de desrealización o despersonalización
- miedo a perder el control o volverse loco
- miedo a morir
- parestesias
- oleadas de frío o calor

Los ataques de pánico pueden ocurrir espontáneamente o estar en relación con un estímulo que actúa de disparador o señal (o anticiparse a ésta) o, pese a estar relacionado con un estímulo, suceder sin necesidad de éste o producirse con posterioridad al mismo. Una característica de los pacientes con trastorno de pánico lo constituye la ansiedad anticipatoria que, en unos casos, es el miedo a presentar nuevos ataques de pánico y, en otros, el temor a los lugares públicos, lo que les lleva a adoptar conductas de evitación: son los trastornos de pánico con agorafobia.

Presenta carácter familiar, es de predominio femenino y como factores de riesgo identificados se encuentran: separación de los padres en la infancia y existencia de ansiedad de separación.

Los estudios neuroendocrinos realizados en estos pacientes muestran resultados contradictorios: en unos casos no se han encontrado modificaciones del cortisol ni del ACTH; en otros, en cambio, se han detectado elevaciones basales de ACTH y cortisol. En el test de dexametasona y con respecto a voluntarios sanos, no se han encontrado diferencias significativas. Respecto a la respuesta del ACTH a la administración de CRH, los resultados también han resultado contradictorios; en los casos en que el CRH exógeno aumentaba la respuesta del ACTH se ha achacado al efecto estresante directo de la noradrenalina sobre la secreción de ACTH.

La hiperfunción del eje HPA, en el trastorno de pánico, podría estar relacionado con la hipersecreción inadecuada de CRH en respuesta a sucesos estresantes.

Otras modificaciones neuroendocrinas son: a) disminución de la TSH y de la prolactina, consecuencia del aumento de la TRH con la subsecuente desensibilización de los receptores hipofisarios a dicha hormona y b) disminución de GH tras la administración de clonidina. Son resultados similares a los hallazgos en la depresión.

Es probable que el incremento pronunciado del recambio de serotonina, conocido en condiciones de reposo de los que sufren ataques de pánico, constituya el sustrato neuroquímico responsable de este trastorno.

El trastorno de pánico puede manifestarse como un episodio sin consecuencias psicológicas o emocionales duraderas, por crisis repetidas o como ansiedad anticipatoria asociada a situaciones que pueden suponer un riesgo de volver a tener un ataque de pánico.

Existe comorbididad elevada entre trastornos de pánico y otros trastornos psiquiátricos, sobre todo depresión, alcoholismo, abuso de psicotropos y otros trastornos de ansiedad así como con trastornos cardiovasculares (hipertensión esencial y síndrome de taquicardia postural. También se han documentado arritmias cardíacas, espasmos de la arteria coronaria e infarto de miocardio durante los ataques de pánico (Mansour, VM et al., 1998).

Estudio de las crisis de pánico por PET

Existen investigaciones que, empleando la tomografía por emisión de positrones (PET), han estudiado el flujo sanguíneo cerebral, y por tanto la actividad neural, en pacientes con crisis de angustia. Se ha podido comprobar que, en comparación con sujetos normales de control, los pacientes con historia de crisis de angustia, estudiados en condiciones normales, es decir, en ausencia de crisis, presentan menor flujo sanguíneo en el giro parahipocámpico y, más específicamente, del hemisferio izquierdo. Cuando a estos pacientes se les administró una infusión de lactato sódico, que se usa en experimentación para inducir crisis de pánico a través de la acción ejercida sobre algunas zonas del tronco cerebral, se produjeron crisis de pánico en algunos y es precisamente en éstos donde se puso en evidencia un incremento del flujo sanguíneo bilateral del polo temporal, constatándose irregularidades en el flujo sanguíneo de los lóbulos temporales en los períodos sin crisis. Este incremento del flujo temporal también se obtuvo cuando sujetos normales fueron sometidos a episodios de ansiedad

anticipatoria. Estos datos sugieren que las alteraciones en el funcionamiento de los lóbulos temporales harían más susceptibles a estos pacientes para presentar crisis de pánico.

Diversos estudios han demostrado la aparición de ataques de pánico en relación con una situación que implique un elevado estrés, como es el caso de los sucesos mayores. También se ha consignado, precediendo a la aparición de trastornos de pánico, un exceso de sucesos de carácter negativo percibidos como amenazantes por los individuos.

Estudios con SPECT (tomografía con emisión de fotón simple) en pacientes con trastorno de pánico han mostrado una disminución en el volumen de distribución de zonas de unión de BZD en los receptores en el hipocampo izquierdo y *precuneus* (zona medial de las áreas 7 y 31), respecto de controles sanos. En los pacientes con ataque de pánico en el momento del examen se encontraron también disminuidos los puntos de unión de BZD en el receptor, en localizaciones como la corteza prefrontal, respecto a los pacientes que no presentaron el ataque de pánico en dichas circunstancias. Los autores sugieren que la disminución de puntos de unión en los receptores de BZD en hipocampo y *precuneus* puede estar relacionada con alteraciones de los receptores de BZD u otros factores que incluyen cambios en la transmisión GABAérgica o posibles compuestos benzodiacepínicos endógenos. La alteración de la función del receptor BZD en la corteza prefrontal estaría involucrada en los cambios relacionados con los ataques de pánico (Bemner, JD et al., 2000).

Sistemas nervioso simpático y adrenomedular en el trastorno de pánico

La liberación de adrenalina (ADR) y el aumento de noradrenalina (NA) por una defectuosa receptación neuronal de la misma, constituyen los mecanismos probablemente implicados en la relación trastorno de pánico/riesgo cardíaco: la infusión de NA tritiada a sujetos con trastorno de pánico ha evidenciado una disminución de su recaptación comparado con sujetos normales, lo que sugiere la existencia de un trastorno de la recaptación de NA. Teniendo en cuenta que la recaptación de NA en el corazón alcanza el 95%, aproximadamente, este órgano es más sensible que el resto de los órganos a los trastornos de receptación de dicha catecolamina (Esler, M et al., 2004). Una alteración de la recaptación de NA en las neuronas puede causar altas concentraciones de dicho neurotransmisor en el espacio sináptico lo que puede sensibilizar al corazón y facilitar el desarrollo de arritmias durante episodios de activación simpática incrementada, como ocurre en los ataques de pánico.

B. Fobias

Entendemos como tal una reacción de miedo intenso a determinadas situaciones, reales o imaginadas, con respuestas de evitación inducidas por las mismas que no son justificadas desde un punto de vista puramente objetivo. Es el trastorno más frecuente con una incidencia de afectación en la población general del 10%.

A grandes rasgos, existen los siguientes tipos de fobias:

Agorafobia *(sin historia de trastorno de pánico)*
Es el miedo a lugares públicos que hace que el paciente que la padece evite la situación que le produce dicho malestar o que si se tiene que enfrentar a la misma le produzca excesiva ansiedad o precise de la compañía de alguien. Uno de los miedos de las personas con este tipo de trastorno es a presentar determinados síntomas como mareo, trastornos diarreicos, etc.

Fobias específicas
Se trata de fobias que obedecen a un estímulo determinado, pudiendo tratarse de un objeto o de una situación. Pueden ser: a) a animales; b) a la sangre, las heridas, las inyecciones; c) a situaciones determinadas (montar en ascensores, trenes, aviones, etc); y d) a ambientes naturales (tormentas, oscuridad, etc).

Fobia social
Obedece a situaciones sociales en que la persona puede verse sometida a la mirada o al enjuiciamiento por otros o en que tiene que enfrentarse con personas desconocidas. Pueden ocurrir especialmente en personas con baja autoestima o temerosas de las críticas ajenas. Se inicia a menudo en la infancia o adolescencia y afecta por igual a ambos sexos. Tiene una evolución crónica y existe comorbididad elevada con depresión, conducta de alcoholismo y otros trastornos ansiosos.

Desde el punto de vista neuroendocrino, en la ansiedad fóbica se han encontrado las siguientes alteraciones:

- aumento de adrenalina, noradrenalina, cortisol, GH e insulina;
- disminución de TSH, prolactina, glucagón y VIP.

Un estudio retrospectivo llevado a cabo por Magee, WJ (1999), con una muestra de personas de edades comprendidas entre los 15 años y los 54 años, en que se investigó la posible existencia de experiencias traumáticas en relación con el tipo de fobia, ha puesto de manifiesto la existencia de distintos sucesos traumáticos en el inicio de diversas fobias; así, en el caso de la agorafobia habían existido sucesos imprevisibles e incontrolables que suponían una amenaza para la vida o un riesgo de daño físico (accidentes con riesgo grave para la vida,

participar como combatiente en actos bélicos o ser víctima de un desastre natural, como una inundación o un incendio); en el caso de la fobia específica, se constataron experiencias en la niñez de sucesos potencialmente predecibles pero difícilmente controlables (violencia a cargo de adultos, por ejemplo, de uno de los padres, o la agresión verbal entre los padres) y, finalmente, en el caso de la fobia social se consignaron ataques sexuales a cargo de un pariente (especialmente en mujeres) o agresión verbal entre los padres. Condren, RM et al. (2002) estudiaron en 15 pacientes con fobia social la respuesta del eje HPA a diversos estresores psicológicos (test matemático y de memoria a corto plazo); los estresores produjeron en los pacientes, y respecto de controles sanos, una diferencia significativamente mayor entre los valores basales de cortisol y el máximo incremento del mismo durante la aplicación de los estresores; es decir, los pacientes con fobia social parecen tener una respuesta adrenocortical hipersensible al estrés psicológico. Este hallazgo apoya la teoría de que la fobia social es un trastorno relacionado con una hipersensibilidad del sistema de estrés.

C. Trastorno de ansiedad generalizada

Se considera actualmente como una categoría diagnóstica bastante bien definida y validada desde el punto de vista tanto clínico como evolutivo. Se trata de un trastorno relativamente frecuente (prevalencia en torno al 5%), que se inicia en la edad adulta joven (entre los 20 y los 30 años), que predomina en el sexo femenino, afectando más frecuentemente a separadas, divorciadas o viudas con una actividad laboral confinada a tareas domésticas o que se encuentran en desempleo por incapacidad laboral o jubilación anticipada. Actualmente no existen pruebas fehacientes de la implicación de factores genéticos en su etiología (aunque se ha descrito la posible asociación entre un polimorfismo del gen del transportador de serotonina que originaría la disminución de su recaptación presináptica y determinados rasgos de ansiedad en pacientes y familiares), dándose mayor énfasis a los factores ambientales en su génesis.

Desde el punto de vista neurobiológico hay que destacar: 1. Descenso del flujo cerebral en la mayoría de las regiones cerebrales en situaciones de estrés psicológico. 2. Mayor tasa metabólica en determinadas zonas de los lóbulos occipital, temporal y frontal y en el cerebelo y el tálamo con la realización de tareas pasivas. Con la realización de tareas activas se observa un incremento relativo de la tasa metabólica en los ganglios basales. 3. Desde el punto de vista neuroquímico, los hallazgos más significativos podemos resumirlos en: a) deficiencia del sistema GABA/BZ (por reducción de la sensibilidad de los receptores o por un déficit de neurotransmisores endógenos inhibidores); b) hiposensibilidad de los receptores noradrenérgicos (que podría ser la consecuencia de una adaptación a largo plazo

frente a una hiperactividad noradrenérgica crónica); c) anormal funcionamiento del sistema serotoninérgico. Respecto al eje HPA, se ha sugerido la existencia de posibles anomalías en la regulación del mismo en el TAG. De forma resumida se puede decir que la mayoría de las evaluaciones efectuadas en reposo en pacientes de TAG no difieren de los controles normales aunque su respuesta a estresores es anómala. Las anomalías incluyen los sistemas gabaérgico, noradrenérgico, serotoninérgico, eje HPA y determinadas respuestas psicofisiológicas. Estos datos han sido integrados aplicando el Sistema Inhibidor de la Conducta de Gray (SIC) constituido por las estructuras que conforman el circuito de Pápez, la corteza prefrontal y las vías ascendentes noradrenérgicas y serotoninérgicas que son fundamentales para la activación de este sistema. Estímulos aversivos, novedosos o la ausencia de la recompensa esperada originarían una inhibición de la conducta en marcha, un aumento del análisis sensorial del medio (dirigiendo la atención al estímulo nuevo y potencialmente peligroso) y la potenciación de la conducta de defensa resultante, respuesta que imita los estados de ansiedad continua, como ocurre en el TAG. La aferencia noradrenérgica al SIC mediaría la respuesta de comportamiento ante la ausencia de recompensa, en tanto que el sistema serotoninérgico mediaría la inhibición del movimiento inducida por el miedo y las respuestas de comportamiento ante el castigo.

Desde el punto de vista neurofisiológico, se ha descrito menor actividad electrodérmica, menor frecuencia cardíaca, menor presión arterial y menor variabilidad de la frecuencia cardíaca en situaciones de estrés que sugieren una inhibición simpática en estos pacientes, si bien otros autores sugieren una disminución de la flexibilidad autonómica por posible reducción del tono vagal. Por su parte, el incremento del tono muscular en reposo que muestran los pacientes de TAG reflejaría una mayor activación del SNC.

Factores psicosociales y TAG

En adultos con TAG se han encontrado con mayor frecuencia antecedentes de experiencias familiares negativas, como relaciones conflictivas entre los padres, conflictos con los progenitores, falta de atención y/o cuidados por parte de los mismos y sucesos traumáticos de carácter sexual. Asimismo, se ha informado de que los pacientes con TAG refieren pérdida parental precoz con mayor frecuencia que los afectados por otros trastornos de ansiedad. Algunos autores (Brown, GW et al., 1996) señalan que en los trastornos de ansiedad es frecuente encontrar un acontecimiento estresante grave en los seis meses previos. También se ha señalado que los acontecimientos vitales asociados con daño pueden jugar algún papel causal en el desarrollo de la ansiedad anticipatoria crónica y en la constante percepción de amenaza. En líneas generales, se admite que en un alto porcentaje de

los trastornos de ansiedad, en general, y de TAG, en particular, existe un acontecimiento estresante previo a la primera crisis si bien una vez puesto en marcha el proceso cursa de forma autónoma.

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por el desarrollo, gradual y persistente, de síntomas de ansiedad. En este trastorno no existen estímulos con los que poder relacionar los síntomas. Viene definido por:

- Un estado de excesivo apremio o preocupación crónica inespecífica, es decir, no obedece a ninguna situación en particular;
- Una imposibilidad de controlar dicha preocupación por parte del sujeto;
- Un predominio de los síntomas somáticos relacionados con el mantenimiento de un estado de tensión y vigilancia.

El diagnóstico de este cuadro, basado en los criterios propuestos por el DSM-IV, necesita los siguientes requisitos:

- ansiedad y preocupación excesiva durante al menos seis meses y sobre eventos y actividades diversas;

- dificultad de la persona para controlar las preocupaciones;
- presentación como mínimo tres de los síntomas siguientes:
  - inquietud, sensación de excitación o de "estar al límite"
  - fatigabilidad fácil
  - dificultad para concentrase o sensación de mente en blanco
  - irritabilidad
  - tensión muscular
  - alteraciones del sueño

D. Trastorno obsesivo-compulsivo

Es un trastorno caracterizado por obsesiones bajo la forma de ideas, pensamientos que se imponen al espíritu del sujeto que tiene conciencia del carácter absurdo e irracional de ello pero de los que, pese a sus esfuerzos, no puede desembarazarse.

Los temas más frecuentemente encontrados son: miedo a la suciedad, a la contaminación, a contraer enfermedades, a cometer un acto impulsivo, agresivo, obsceno o a hacer el ridículo y blasfemar.

Las compulsiones sobrevienen generalmente en respuesta a las obsesiones. Son comportamientos estereotipados realizados según reglas precisas. Las compulsiones

que más frecuentemente se pueden encontrar las podemos englobar en los puntos siguientes: contar, comprobar, limpiar y evitar.

Es un trastorno muy invalidante y que entraña gran sufrimiento. Afecta a los dos sexos, con una frecuencia cifrada en el 1%-3% de los individuos. Al parecer, se inicia en la infancia y se asocia frecuentemente con trastornos depresivos.

Algunos autores (Marazziti D et al., 1999) han encontrado en un grupo de pacientes adultos afectados de TOC, y respecto de sujetos sanos de control, un incremento de linfocitos CD8+ y una disminución de linfocitos CD4+. Los autores sugieren que el desequilibrio inmunológico puede estar en relación con el estrés derivado de la situación de frustración determinada por el propio trastorno.

Etiopatogenia

En su etiopatogenia se consideran, básicamente, tres posibles causas: genética, por disfunción del circuito córtico-estriado-pálido-tálamo-cortical o implicación de la serotonina.

a) La implicación genética se basa en los siguientes datos:
   • existencia de una afección neurológica de causa genética, el síndrome de Tourette, que se inicia en la infancia y se caracteriza por tics motores y vocales y comportamiento obsesivo-compulsivo;
   • mayor incidencia de obsesión y/o depresión en familiares de primer grado de pacientes con TOC;
   • mayor concordancia para el TOC en los gemelos monocigóticos que los dicigóticos.
b) La implicación de los núcleos grises de la base se fundamenta en:
   • el mismo síndrome de Guilles de la Tourette;
   • la existencia de compulsiones en la encefalitis de Von Economo;
   • la existencia de síntomas de tipo obsesivo-compulsivo que han sido señalados, por algunos autores, en un grupo de enfermos diagnosticados de Corea de Sydenham, que se caracteriza por afectar selectivamente a los núcleos caudado y putamen:
   • la sintomatología obsesiva-compulsiva descrita en algunos pacientes de enfermedad de Huntington, que cursa con hipercinesias coreicas y trastornos neuropsicológicos debidos a una disfunción del estriado;
   • los comportamientos de carácter compulsivo descritos en pacientes con lesiones de los núcleos grises de la base;
   • la existencia de alteraciones neurológicas menores detectadas en muchos pacientes con TOC;

- el aumento de la actividad uni- o bilateral del núcleo caudado, puesta de manifiesto en estudios realizados con PET y SPECT y reversible tras la mejoría de la sintomatología;
- datos procedentes de otros estudios con PET:
  – así, estudios del flujo sanguíneo cerebral regional han puesto de manifiesto una correlación entre aumento de síntomas de TOC y disminución de la actividad en la corteza orbitofrontal;
  – en los lóbulos frontales y circunvolución cingulada de pacientes con TOC se ha puesto en evidencia un aumento del metabolismo de la glucosa;
- la estimulación de la corteza cingulada, que induce un comportamiento compulsivo;
- la ablación de la corteza cingulada anterior, que mejora significativamente los síntomas de enfermos rebeldes a los tratamientos habituales.

En los pacientes de TOC se afectan únicamente los componentes de los núcleos grises que intervienen en los procesos cognitivos y del comportamiento, como son el estriado ventral o el estriado límbico, sin que se afecten, por ello, los núcleos implicados en el control motor.

Así pues, según lo expuesto, en el TOC existiría una hiperactivación de la corteza cingular, y por ello del estriado, sin estímulos sensoriales. Los comportamientos se llevarían a cabo de forma compulsiva por activación automática a partir de la corteza cingular.

c) Implicación serotoninérgica. La mejoría que experimentan los enfermos de TOC con el empleo de fármacos que bloquean la recaptación presináptica de serotonina ha servido para implicar a la serotonina en la etiopatogenia de este trastorno. Esta teoría se ha visto reforzada al comprobar que agonistas directos sobre los receptores postsinápticos serotoninérgicos (como el meta-clorofenil-piperacina, metabolito del antidepresivo tradozona), administrados a pacientes con TOC producían una exacerbación clara de la sintomatología obsesiva.

Se reconoce el papel del estrés tanto en el inicio como en las recaídas del TOC. Algunos autores (de Silva, P et al., 1999) recogen diversos casos clínicos que muestran un vínculo causal entre la existencia de traumas severos y el inicio de TOC.

Comorbididad Ansiedad-Depresión

En la práctica diaria es frecuente encontrar pacientes con sintomatología clínica en los que resulta difícil de determinar, cuando se considera individualmente, si se trata de un trastorno propiamente depresivo o ansioso, especialmente en las formas menores;

este grupo de personas, cuando presentan algún suceso estresante importante, tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones mayores de depresión o ansiedad.

Sin entrar en más consideraciones, diversos signos clínicos pueden aportar alguna diferencia:

- depresión: despertar precoz
  predominio matinal de los síntomas
  indiferencia afectiva
  lentitud en lo ideo-motor
- ansiedad: insomnio con adormecimiento
  agravamiento vespertino
  hipervigilancia
  sensibilidad al medioambiente

Un estudio reciente de Cameron, OG (2006) ha permitido identificar algunos cambios biológicos comunes en la comorbididad ansiedad-depresión. El autor sometió a un grupo de pacientes (15 con ansiedad sin depresión, 15 con depresión mayor sin ansiedad y 15 con comorbididad ansiedad- depresión), a dos pruebas: respuesta del eje HPA a un test denominado Trier Social Stress Test (TSST) y de la hormona GH a la clonidina, agonista alfa adrenérgico de acción central (esta prueba analiza la responsividad del sistema noradrenérgico). En los pacientes con depresión ambas pruebas fueron normales; en los pacientes con ansiedad la respuesta HPA resultó normal pero la de la GH se mostró atenuada. Sólo los pacientes con comorbididad ansiedad-depresión mostraron una respuesta elevada del eje HPA y una respuesta atenuada de la GH.

Trastorno de ansiedad y estrés

Ansiedad y estrés son procesos que desde el punto de vista neuroquímico son similares. La ansiedad es una manifestación frecuente de estrés, pero en estos casos es una respuesta emocional que tiene un agente desencadenante (agente estresor), interno o externo; en el trastorno de ansiedad, la sintomatología ansiosa no depende de la existencia de agentes estresores; pero, comparativamente con el sujeto sano, el paciente con trastorno de ansiedad es mas vulnerable a las situaciones de estrés:

- Por un lado y considerando la respuesta del sistema nervioso autónomo que tiene lugar en el estrés, el paciente con trastorno de ansiedad responde con un incremento de aquella que tarda más en alcanzar el nivel basal, lo que es indicativo de una adaptación anómala ya que el sujeto con ansiedad tiende a valorar la situación de forma más amenazante y porque la

percepción de amenaza de los estímulos estresantes persiste mas tiempo que en los sanos.
- El eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal es más reactivo en las personas con ansiedad.
- Las respuestas emocionales están incrementadas en los sujetos con ansiedad.

4. Esquizofrenia

La esquizofrenia, como trastorno psicótico grave, origina un significativo deterioro de todas las funciones psíquicas del individuo e incapacidad para enfrentarse a las situaciones normales de la vida, ya sean laborales, sociales, familiares o interpersonales.

Su prevalencia se calcula en el 1% de la población, con afectación similar para ambos sexos, siendo más frecuente en grupos sociodemográficos menos favorecidos.

Síntomas

Desde el punto de vista clínico los síntomas de la esquizofrenia se dividen en dos tipos de categorías:

- positivos: son aquellos que se dan a conocer por su presencia;
- negativos: están caracterizados por la ausencia de conductas normales.

Entre los *síntomas positivos* hay que incluir, básicamente:

- Trastornos del pensamiento: pensamiento desorganizado, irracional, pérdida de la capacidad asociativa que se puede manifestar en forma de incoherencia (frases incomprensibles), descarrilamiento (falta de cohesión entre las frases y las oraciones), tangencialidad (a las preguntas dan respuestas sin relación con la pregunta o con escasa relación) y circunstancialidad (el paciente se alarga mucho en sus exposiciones, cuando se le requiere para expresar una idea, llenando el contenido de aquellas con muchos detalles que resultan molestos y aburridos).
- Delirios: que son creencias contrarias a los hechos de una manera clara. Pueden ser diversos: de persecución, de grandeza, de culpa, somáticos... Algunos delirios como los de sonorización del pensamiento (creencia de que sus pensamientos son audibles), difusión del pensamiento (creencia de que sus pensamientos son difundidos hacia el mundo exterior desde su cabeza),

inserción del pensamiento (creencia de que algunos pensamientos no son suyos sino que han sido introducidos en su mente) o robo del pensamiento (creencia de que le han robado pensamientos de su cabeza) son más frecuentes en esquizofrénicos que en otros trastornos psicóticos.

- Alucinaciones: percepción de estímulos que en realidad no se hallan presentes. Los más frecuentes son los auditivos en que el enfermo cree oír voces que le hablan, unas veces para ordenarle que haga algo, otras para regañarle por su conducta. También pueden ser olfatorias, visuales, táctiles y cenestésicas.
- Comportamiento extravagante: en la forma de vestir, o en su comportamiento social o sexual; a veces puede tener un comportamiento agresivo contra otros.

Entre los *síntomas negativos* hay que incluir:

- pobreza afectiva (de sentimientos y emociones)
- pobreza del habla
- falta de iniciativa
- retraimiento social (prefieren estar solos)
- incapacidad para experimentar placer

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos, según el DSM-IV, son los siguientes: 1) Síntomas característicos: positivos y negativos descritos anteriormente. 2) Alteración en el funcionamiento socio-laboral. 3) Signos continuos del trastorno que persisten durante al menos seis meses (dentro de este período, al menos un mes los síntomas característicos). 4) Exclusión del diagnóstico de trastorno esquizoafectivo y trastorno afectivo. 5) Exclusión de alteraciones secundarias al uso de sustancias o a condiciones médicas. 6) Si hay relación con autismo u otro trastorno del desarrollo habrá que constatar la existencia de delirios o alucinaciones al menos durante un mes.

Se distinguen cinco subtipos de esquizofrenia (DSM-IV): 1) Paranoide: es la más frecuente y en los que predominan los trastornos de la sensopercepción y las ideas delirantes. 2) Desorganizado: predominan los trastornos afectivos con respuesta emocional inapropiada; pensamiento, alucinaciones y delirios pobres; comportamiento desorganizado. Comienza entre los 15-25 años y tiene un mal pronóstico por la rápida aparición de síntomas deficitarios. 3) Catatónico: se caracteriza por trastornos psicomotores graves que varían abarcando desde agitación extrema hasta estupor. Es poco frecuente en la actualidad. 4) Indiferenciado: sus síntomas no permiten encuadrarlo en ninguna de las tres

anteriores. 5) Residual: presenta signos de la enfermedad pero en ese momento no se dan síntomas psicóticos agudos.

Etiopatogenia de la enfermedad

La causa de la esquizofrenia, pese a la abundante información de todo tipo de que se dispone en la actualidad, sigue sin estar debidamente precisada y concretada.

Los estudios realizados hasta la fecha han puesto de manifiesto numerosas alteraciones genéticas, bioquímicas, estructurales, inmunológicas... que conforman un abanico de posibilidades. No obstante, queda por establecer el nexo de unión entre las mismas. Vamos a tratar los datos más relevantes.

1. Alteración genética. Herencia

Es un hecho demostrado que la esquizofrenia tiene carácter familiar. Así como su prevalencia en la población general es del 1%, en familiares de primer grado del enfermo, el porcentaje de riesgo se va incrementando hasta ser cifrado en casi el 50% para hijos de padres esquizofrénicos.

Los estudios básicos que han tratado de correlacionar esquizofrenia y genes se han basado inicialmente en dos tipos de estudios: de adopción y gemelos.

- los estudios de adopción pusieron de manifiesto que la incidencia de esquizofrenia en las familias adoptivas era similar a la de la población general; cuando se estudia a la familia biológica (padres y hermanos) que habían carecido de toda relación con el adoptado, se encontró que la incidencia era más elevada en aquellos.
- Los estudios con gemelos arrojaron resultados similares.

Para esto se utilizaron gemelos monocigóticos (cuyo genotipo es idéntico) y dicigóticos (en que la similitud del genotipo es de alrededor del 50%). Al estudiar estos gemelos se podían dar dos posibilidades: a) que los dos fueran esquizofrénicos; en este caso se habla de gemelos concordantes; b) que sólo uno fuera esquizofrénico; en este caso se habla de gemelos discordantes

Así pues, tendríamos:

- gemelos monocigóticos: concordantes y discordantes
- gemelos dicigóticos: concordantes y discordantes

Para demostrar la base genética tendría que darse la siguiente condición: un porcentaje de gemelos monocigóticos concordantes mayor que el porcentaje de gemelos dicigóticos concordantes.

Los estudios evaluaron esta hipótesis al encontrar una tasa de concordancia en gemelos monocigóticos más de cuatro veces superior a la de los dicigóticos (65% para los primeros; 12% para los segundos, según algunos autores).

Cuando se estudió a los gemelos monocigóticos y dicigóticos discordantes se encontró que:

- para los monocigóticos discordantes, el porcentaje de hijos esquizofrénicos era similar tanto para los padres que tenían la enfermedad como para los que no la presentaban;
- en cambio, en los dicigóticos discordantes, el porcentaje de hijos con esquizofrenia era claramente superior para los padres esquizofrénicos comparado con los padres no esquizofrénicos.

Estos hechos corroboran la hipótesis del carácter hereditario de la enfermedad, haciendo pensar en la posibilidad de que estén involucrados uno o varios genes que propiciarían una cierta susceptibilidad a padecer la enfermedad, debiendo ser considerado el desencadenamiento por otros factores. La presencia de un gen de la enfermedad (como puede ser el caso del miembro no esquizofrénico de una pareja de gemelos monocigóticos discordantes) supondría que existirían personas portadoras pero que nunca llegarían a tenerla. La siguiente cuestión ha sido localizar el cromosoma donde estaría ubicado dicho gen. El cromosoma 5 y una región especial del cromosoma X son los estudiados en este sentido. Con respecto al cromosoma 5 existen resultados contradictorios; y con respecto al cromosoma X se ha sugerido que el gen de la esquizofrenia se encuentra en la región pseudoanastomósica (zona del brazo corto de dicho cromosoma que normalmente intercambia material genético con el brazo corto del cromosoma Y durante la espermatogénesis, por un proceso denominado entrecruzamiento). Se ha sugerido también que el referido gen de la esquizofrenia podría estar relacionado con la producción de receptores dopaminérgicos funcionalmente anómalos: más sensibles o menos sensibles.

De cualquier forma la teoría monogénica no resulta totalmente satisfactoria siendo más plausible una trasmisión poligénica en que la suma de factores ambientales prenatales y postnatales darían lugar a la enfermedad.

2. Alteraciones neuroquímicas

Diversos neurotransmisores y neuromoduladores han sido estudiados con gran profusión:

A. Neurotransmisores

A.1. Dopamina

Ha sido uno de los neurotransmisores inicialmente propuestos como responsable de los delirios y alucinaciones, bien por aumento de su producción, bien por disminución de su catabolismo o recaptación o por una hiperrespuesta de las neuronas receptoras.

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia se ha basado en los siguientes hechos:

a) eficacia terapéutica de los neurolépticos, que son antagonistas de la dopamina;
b) correlación positiva entre la concentración del ácido homovanílico plasmático (metabolito de la dopamina) y severidad de la enfermedad;
c) alta densidad de receptores dopaminérgicos D2 (según estudios con PET y radioligandos específicos) particularmente en el estriado. La implicación de los receptores dopaminérgicos se basa en dos tipos de estudios: 1) Mediciones *post-mortem* en cerebros de esquizofrénicos: en la mayoría de los estudios realizados en este sentido se observó aumento del número de receptores dopaminérgicos D2 en el neoestriado (caudado y putamen). 2) Registros de TEP tras la administración de ligandos radiactivos para receptores dopaminérgicos. Estos estudios fueron contradictorios: unos encontraron aumento del número de receptores D2 en el caudado y otros, en cambio, no encontraron diferencias significativas entre enfermos y sanos. La explicación de esta divergencia parece clara: en los pacientes en que estaban aumentados habían recibido medicación antipsicótica que sabemos que aumenta el número de receptores D2; en el segundo caso el estudio se realizó con pacientes esquizofrénicos que no habían recibido ninguna medicación.

Otro aspecto importante a destacar es que el neostriado no parece participar en la patogenia de la esquizofrenia.

Siguiendo con la teoría dopaminérgica se ha propuesto que el problema estaría en el sistema mesolimbicocortical, en concreto alguna anomalía en los sistemas dopaminérgicos que proyectan a n. *accumbens* y a corteza prefrontal (*recordemos que las neuronas dopaminérgicas del tronco cerebral proyectan a n. accumbens y amígdala -haz mesolímbico- y la corteza prefrontal y cingular -haz mesocortical*).

De esta manera, mediante un mecanismo de refuerzo (en el que sabemos interviene el n. *accumbens*) se producirían los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento). Los delirios paranoides han sido achacados a la actividad de las aferencias dopaminérgicas a

la amígdala (el núcleo central de la misma recibe proyecciones del sistema dopaminérgico mesolímbico).

A.2. Noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) y GABA

La NA ha sido relacionada con los estados psicóticos agudos y con la exacerbación de la enfermedad. En la esquizofrenia paranoide se han encontrado incrementos de NA en el L.C.R y la administración de un agonista α-adrenérgico (clonidina) no disminuye el MHPG (metabolito de la NA) en plasma. Respecto a la 5-HT y el GABA no se han podido, hasta el momento actual, aportar datos consistentes acerca de su posible papel en la enfermedad.

A.3. Neuropéptidos

Los estudios con neuropéptidos se han limitado, fundamentalmente, al de aquellos que mantienen relaciones con el sistema dopaminérgico como son: CCK, neurotensina y somatostatina. Con respecto a la CCK parece que existe una interacción entre DA y CCK en el n. *accumbens*, habiéndose encontrado niveles elevados de CCK en plasma en esquizofrénicos no tratados comparados con los controles sanos que, con tratamiento neuroléptico, disminuyen. También se ha comprobado que la neurotensina interactúa con dopamina y tiene un papel modulador del sistema dopaminérgico mesolímbico. Se ha visto que el tratamiento con haloperidol aumenta la concentración de neurotensina en núcleo *accumbens* y caudado de forma específica en pacientes esquizofrénicos. Finalmente, la somatostatina interactúa con los sistemas dopaminérgicos y su localización anatómica en zonas como el núcleo *accumbens*, amígdala y corteza prefrontal, que se han relacionado con la patogénesis de la enfermedad, han servido para sugerir su participación en este proceso, aunque tampoco se pueden sacar conclusiones a este respecto.

A.4. Glutamato

Recientemente ha sido implicado el glutamato en la patofisiología de la esquizofrenia (sabemos que los aminoácidos excitatorios, glutamato y aspartato, tienen un papel en el neurodesarrollo, neurotransmisión y neurotoxicidad). Proyecciones de neuronas glutamatérgicas conectan con las regiones límbicas (cingulada anterior, prefrontal y entorrinal) entre sí; igual sucede con terminales de neuronas dopaminérgicas en estriado/*accumbens*. Subconjuntos de estas neuronas de glutamato y de interneuronas GABA, en corteza, contienen el neuropéptido CCK. La interacción dopamina-glutamato juega un papel importante en la memoria, la adicción y la esquizofrenia. A partir de estudios con monos y ratas, existen ciertas evidencias que sugieren que neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo ventral dan lugar a proyecciones dopaminérgicas en el SNC que pueden ser también glutamatérgicas. En microcultivo unicelular se ha observado en neuronas dopaminérgicas (Sulzer, D

et al., 1998) inmunorre-actividad para tirosina-hidroxilasa y glutamato en unas varicosidades y, en otras cercanas al cuerpo celular, inmunorreactividad principalmente para el glutamato. Las neuronas de dopamina pueden ejercer acciones sinápticas rápidas, vía sinapsis glutamatérgicas, y acciones moduladoras más lentas, vía sinapsis dopaminérgicas. Junto a las evidencias de co-transmisión de glutamato en neuronas serotoninérgicas del rafe y noradrenérgicas en el *locus cerúleus*, los resultados señalados anteriormente sugieren que la co-transmisión del glutamato puede ser la regla para las neuronas monoaminérgicas centrales. Una teoría propuesta es que, en la esquizofrenia, existiría una disminución de la transmisión al hipocampo de las vías eferentes glutamatérgicas con disfunción de dicha área y de las zonas de proyección del hipocampo, especialmente en la corteza cingulada anterior (Tamminga, CA., 1998).

Los receptores de glutamato también han sido implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia. Existen evidencias que sugieren que puede alterarse la densidad de los receptores y la proporción de subunidades que componen estos receptores, si bien se ignora si estos cambios son primarios o compensadores. En estudios post-mortem de pacientes esquizofrénicos se han encontrado, respecto a controles normales, aumentos significativos de receptores de grutamato únicamente en el putamen (Aparicio Legarza, MI et al., 1998). Estudios con ratas a las que se administró durante tres semanas haloperidol no proporcionaron pruebas de que dicho aumento estuviese relacionado con dicho tratamiento (Aparicio Legarza, MI et al., 1998). Es conocido, por otro lado, que la fenciclidina, que se une a los receptores NMDA, produce síntomas de esquizofrenia en sujetos normales y recaídas en pacientes con la enfermedad. De igual manera la mayoría de los síntomas negativos pueden ser reproducidos por agentes como la glicina, que actúa modulando el receptor NMDA.

A.5. CCK

Asimismo ha sido sugerida la participación en la esquizofrenia de neuronas que utilizan CCK, según los datos de un estudio realizado con enfermos fallecidos en que se constató la disminución del mRNA-CCK en las capas III y VI de la corteza entorrinal y en subículo, comparado con controles normales. El análisis celular evidenció alteraciones similares (en ratas tratadas con haloperidol de forma mantenida no se ha encontrado disminuido el mRNA-CCK en corteza entorrinal). En otras zonas como corteza prefrontal no se hallaron diferencias entre los esquizofrénicos y los controles normales, si bien en víctimas de suicidio se encontró aumentado el mRNA-CCK. Estos estudios apoyan no solamente la participación de la corteza entorrinal e hipocampo en la esquizofrenia, sino que neuronas de CCK pueden ser particularmente importantes (Bachus, SE et al,. 1997).

B. Citocinas

Finalmente, se ha informado que algunas citocinas, particularmente la IL-2, parecen tener una relación prominente con la enfermedad. En la esquizofrenia se ha observado activación del sistema inmune. Y, como sabemos, las citocinas juegan un papel importante en la activación inmune; son transportadas en el SNC y activan las células de glía. Las células de glía (astrocitos y microglía) activadas liberan también citocinas. En los últimos años se ha aclarado la influencia de citocinas en la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y noradrenérgica y en las hormonas del eje HPA. En la esquizofrenia se ha encontrado que la concentración de IL-2 en LCR muestra una relación más fuerte con la probabilidad de recaídas que los metabolitos de catecolaminas. Asimismo se ha consignado una elevación de IL-6 en la agudización de la enfermedad, con recuperación de los niveles en las remisiones, si bien se supone que pueden estar ligadas a una respuesta inespecífica de estrés. Otros hallazgos en el campo inmunológico, que han llevado a considerar la hipótesis autoinmunitaria y de incompetencia inmunológica incluyen: a) autoanticuerpos anticerebrales; b) respuesta anormal de los linfocitos a los mitógenos; y c) alteraciones en las subpoblaciones de los linfocitos.

3. Alteraciones estructurales cerebrales

El interés por este tipo de estudios se basa en el hecho de que los síntomas negativos (retraimiento social, ausencia de emotividad, problemas del pensamiento y del habla, etc.) son similares a los que se encuentran en pacientes con daños cerebrales por diversas causas. Además, los esquizofrénicos muestran otra serie de síntomas de tipo visual como son: a) mirada fija, soslayando mirar a los ojos; b) parpadeo lento o rápido, con ausencia del reflejo del parpadeo cuando se le da una palmada en la frente; c) pobre seguimiento visual de un objeto que se mueve de forma uniforme (este signo se ha sugerido como marcador genético de los esquizofrénicos); d) incapacidad de mover los ojos sin mover la cabeza; e) movimientos de los ojos en ráfagas paroxísticas; f) elevación continua de las cejas, etc., que son sugerentes de lesión cerebral.

La utilización de técnicas de neuroimagen en pacientes de esquizofrenia ha puesto en evidencia diversas alteraciones consistentes en:

- dilatación de los ventrículos laterales y del III ventrículo por probable pérdida de tejido cerebral (atrofia cortical, más por reducción del tamaño neuronal y del neurópilo que por pérdida celular);
- daño cerebral en lóbulos frontales, especialmente en la corteza prefrontal dorsolateral (relacionada con funciones de flexibilidad conductual), temporales mediales, que incluye disminución de tamaño del hipocampo y amígdala y, finalmente, diencefálicos.

Los estudios realizados en enfermos esquizofrénicos con primer brote se consideran de especial importancia, ya que dichos estudios apuntan a que las alteraciones consignadas están presentes antes de que se diagnostique la enfermedad. Los ventrículos cerebrales y el lóbulo temporal son las estructuras cerebrales que han aparecido alteradas de manera más consistente en los pacientes con primer brote: a) respecto a los ventrículos cerebrales, éstos aparecen aumentados de tamaño y, aunque se trata del hallazgo más señalado, es también uno de los más inespecíficos; b) respecto al lóbulo temporal, diversos estudios informan de una disminución del tamaño de la amígdala y del hipocampo que son estructuras subcorticales de dicho lóbulo; asimismo, se ha informado de un menor volumen de la parte anterior del giro temporal superior, que es la zona de corteza temporal más estudiada en los pacientes con primer brote de esquizofrenia.

Se ha sugerido que los síntomas negativos de la esquizofrenia serían debidos a daños en la corteza prefrontal dorsolateral para lo que se han utilizado estudios como aplicación del test WCST (*Wisconsin Card Sort Test*, test que estudia de manera específica el funcionamiento de dicha zona), la medición del flujo sanguíneo cerebral regional (que estaba disminuido en los enfermos) y del metabolismo de la glucosa (asimismo disminuido en los esquizofrénicos). El resultado global de las tres pruebas pone de manifiesto la existencia de un déficit funcional de la corteza prefrontal dorsolateral o "hipofrontalidad".

Ya hemos dejado indicado más arriba que en los esquizofrénicos se ha comprobado una disminución de tamaño del hipocampo; y también sabemos que el hipocampo envía aferencias al área tegmental ventral. De esta forma se ha establecido la siguiente posibilidad (Figura 31.10):

FIGURA 31.10.

Pero los síntomas positivos de la esquizofrenia también se han tratado de explicar por la hipofrontalidad. Estudios experimentales con animales han

constatado que la destrucción de eferencias dopaminérgicas a la corteza prefrontal produce aumento de actividad de terminales dopaminérgicos en el núcleo *accumbens* y neoestriado, es decir, excitación del sistema dopaminérgico mesolímbico. La comunicación entre corteza prefrontal y n. *accumbens* se lleva a cabo a través del glutamato. La hipofrontalidad origina disminución de la tasa de secreción de glutamato, lo que produce disminución de la liberación tónica de dopamina, que a su vez se traduce por aumento compensatorio de sensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Cuando las neuronas dopaminérgicas de la vía mesolímbica son activadas por los acontecimientos ambientales reaccionan exigeradamente y dan lugar a los síndromes positivos de la esquizofrenia (Figura 31.11).

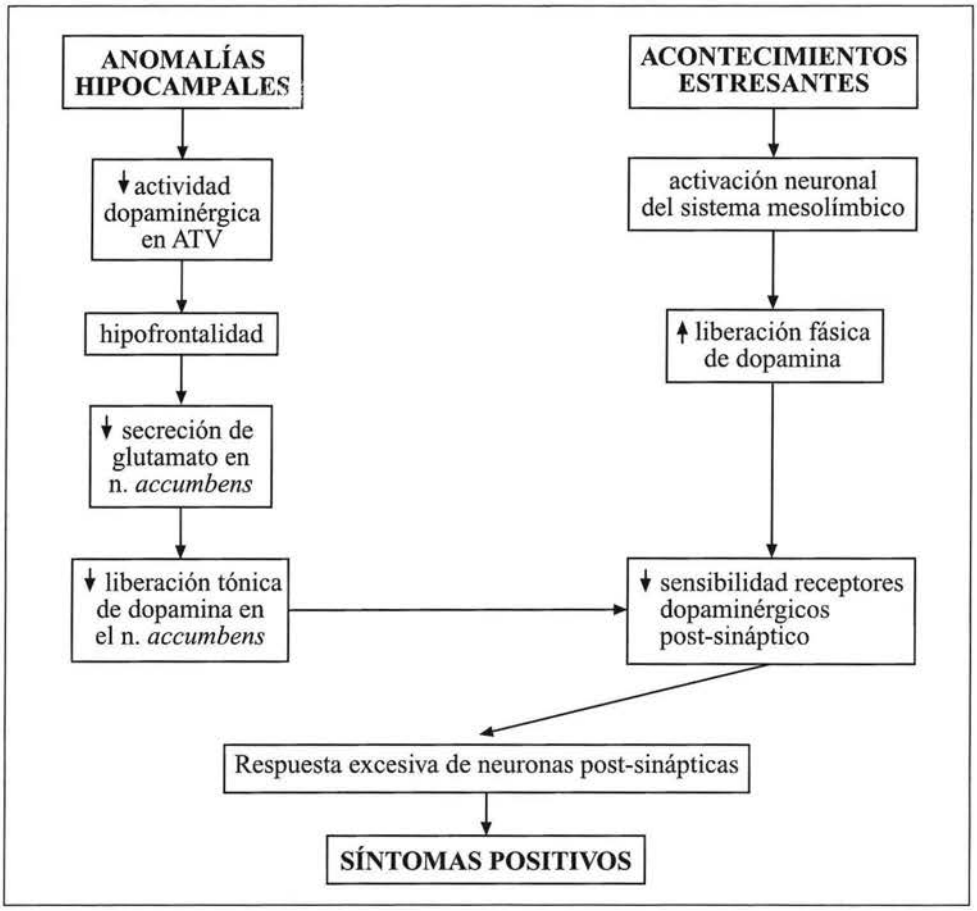


FIGURA 31.11. Esquema de las alteraciones implicadas en los síntomas positivos de la esquizofrenia.

En definitiva sería un modelo bidireccional que implica:

- hiperactividad dopaminérgica a nivel mesolímbico
- disminución de la actividad de dopamina en las vías córtico-frontales

Desde el punto de vista funcional existiría:

- déficit del procesamiento de la información a nivel frontal
- exceso de la estimulación proveniente de las áreas límbicas

Las causas del daño cerebral tampoco están nada claras. Una hipótesis bastante aceptada señala que las alteraciones virales que tienen lugar durante el desarrollo prenatal, quizás por una afección vírica de la madre (una toxina producida por el virus o los anticuerpos de la madre en respuesta al virus) podrían afectar al desarrollo cerebral. Así se ha relacionado la presentación de esquizofrenia en personas cuyas madres padecieron gripe únicamente en el segundo trimestre del embarazo. Un dato curioso es que las personas nacidas durante los meses de febrero, marzo, abril y mayo parecen tener mayor probabilidad de padecer esquizofrenia.

Existen, al parecer, otras pruebas que sostienen el argumento de que el desarrollo prenatal anormal se asocia con esquizofrenia. Por ejemplo: a) estudios con gemelos monocigotos discordantes en que se han comprobado alteraciones estructurales cerebrales y b) estudios post-mortem de esquizofrénicos con una distribución anormal de neuronas que contenían la enzima NADPH-d (nicotinamida adenin dinucleótido diaforasa) en las diferentes capas de la corteza cerebral de los lóbulos frontales y temporales, lo que sólo puede ser debido a la migración de neuronas que en condiciones normales se produce durante el desarrollo cerebral.

Sin embargo, esto tampoco justifica todos los casos de esquizofrenia, por lo que se ha achacado a daño cerebral ocurrido durante el nacimiento o post-natalmente (enfermedades víricas, autoinmunidad inducida por virus en pacientes vulnerables genéticamente). Recientemente se ha sugerido que la exposición prenatal a estrés maternal incrementa el riesgo subsecuente de desarrollo de esquizofrenia; es decir, podría contribuir al desarrollo de vulnerabilidad a la esquizofrenia. La invasión y derrota de los Países Bajos en 1940 por el ejército alemán constituyó un suceso estresante de ámbito nacional bien circunscrito. El seguimiento de los individuos que estuvieron expuestos y no expuestos a este estresor en el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo, a través del Registro Nacional de Casos Psiquiátricos, puso en evidencia que la incidencia acumulativa de esquizofrenia fue más alta en la cohorte expuesta, sobre todo, durante el primer trimestre (Van Os, J et al., 1998).

Un desarrollo dañado del cerebro produciría perturbaciones de conexión neuronal en las estructuras corticales y en la transmisión córtico-límbica, lo que puede sustentar la aparición de síntomas psicopatológicos.

Esquizofrenia y estrés

El estrés influye en la síntesis y liberación de dopamina en los sistemas mesocortical, *mesoaccumbens* y proyección dopaminérgica nigroestriatal. Esta activación de las neuronas dopaminérgicas por estrés es heterogénea; es decir, el estrés agudo evoca específicamente un aumento mayor del metabolismo y de la liberación de dopamina en corteza prefrontal que en localizaciones subcorticales; también la existencia de un estrés agudo durante un estrés crónico hace que se refuerce la respuesta de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales, lo que no sucede en zonas subcorticales. Asimismo puede existir una regulación heterogénea en la síntesis y liberación de dopamina: así, la liberación de dopamina en el neoestriado, inducida por el estrés, es mediada por la acción del glutamato en el cuerpo de la célula dopaminérgica y la síntesis de dopamina, inducida por estrés en el neo-estriado, es mediada por la acción del glutamato en el terminal dopaminérgico. Esta heterogeneidad regional en la sensibilidad de las neuronas centrales de la dopamina al estrés parece jugar un papel en la expresión y exacerbación de síntomas asociados con la esquizofrenia. En definitiva, es posible que la ruptura de la interacción entre las neuronas dopaminérgicas mesocorticales y las neuronas dopaminérgicas que proyectan a núcleo *accumbens* esté involucrada en los síntomas de la esquizofrenia que son influenciados por el estrés.

El esquizofrénico presenta una predisposición para desarrollar síntomas en relación con dos parámetros básicos e interrelacionados: vulnerabilidad y estrés.

I. La vulnerabilidad es el resultado de factores genéticos y de una predisposición adquirida, que es variable de una persona a otra. Factores potenciales de vulnerabilidad que han sido objeto de estudio son: a) procesamiento deficitario de la información; b) reactivación anómala del sistema autónomo; c) afrontamiento limitado; y d) competencia social. Dicho en otras palabras: los individuos con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia y los propiamente esquizofrénicos suelen ser psicofisiológicamente lábiles y vulnerables a ser abrumados por estímulos. Se ha propuesto que tal vulnerabilidad sería la consecuencia de una perturbación, en la capacidad del individuo, para descartar los estímulos sin importancia junto a la incapacidad para habituarse a estímulos tanto internos como externos. Esta disfunción lleva a una sobrecarga de información y de estímulos.

En un estudio prospectivo de seis meses con 41 esquizofrénicos de reciente diagnóstico, en que se estudió la relación entre características cognitivas y de

coping y eventos estresantes de la vida en el momento de la recaída, y en los que se realizó un potencial evocado auditivo P-300, como medida objetiva de capacidad de procesamiento de la información, se puso de manifiesto que los pacientes sin sucesos severos de vida tenían, al menos en el mes anterior a la recaída, un potencial evocado P-300 menor, más quejas subjetivas y menor capacidad de *coping* que los enfermos con sucesos severos de vida; es decir, menor capacidad de procesamiento de la información, y por tanto con menos recursos cognitivos, y menores habilidades de *coping* se asocian a recaídas en la enfermedad sin que existan sucesos severos de vida; y viceversa, los pacientes con mayor capacidad de procesamiento de la información (manifestada por un P-300 normal) y recursos adecuados de *coping* parecen poder tratar mejor los eventos de vida estresante (Pallanti, S et al., 1997).

Se ha informado que los pacientes esquizofrénicos pueden presentar un trastorno autonómico consistente en disfunción del SNA, con hiperexcitabilidad de las dos ramas: simpática y parasimpática, que puede estar influenciada por la cronicidad de la enfermedad o la medicación, aunque estudios realizados en enfermos de diagnóstico reciente y sin medicar han encontrado respuestas autonómicas similares a las encontradas en enfermos crónicos, lo que sugiere que la actividad autonómica en esta enfermedad está determinada relativamente más por factores endógenos que por estímulos exógenos.

II. El estrés se considera un factor precipitante de episodios psicóticos, aunque no se ha demostrado que, por sí solo, sea el causante de la primera crisis de esquizofrenia. También se ha constatado que, en pacientes esquizofrénicos, la reactivación no está relacionada, al menos de forma aparente, con sucesos estresantes más que en alrededor del 15% de los mismos. La influencia de una situación estresante en el desencadenamiento de un brote de esquizofrenia va a depender de dos factores: el grado de vulnerabilidad y las características del estrés (estrés menor o estrés grave o importante); así, en una persona poco vulnerable es posible que ocurra un brote de la enfermedad, únicamente en presencia de sucesos graves, mientras que en una persona muy vulnerable pueden ser suficientes sucesos estresores menores.

Se ha señalado que una vulnerabilidad extrema puede desencadenar un síndrome esquizofrénico en edades tempranas y ser duradero debido a que los estresores menores (los que suceden a diario) son frecuentes y repetidos.

Algunos estudios que analizan la existencia de sucesos estresantes mayores y menores en la recaída de la esquizofrenia señalan una mayor incidencia de los mismos en los tres meses previos, en comparación con cualquier otro período, tanto en los que recaen como en los que no (Malla, AK et al., 1990). Otros, por el

contrario no han confirmado este extremo, si bien constatan, en un grupo que había sufrido recaída durante un período de seguimiento de doce meses, un número significativamente mayor de sucesos de vida y mayor puntuación en estrés que en el grupo estable (Das, D et al., 1997).

Uno de los factores que más interés ha despertado es la influencia familiar en el desencadenamiento y evolución de la esquizofrenia. El ambiente familiar constituye muchas veces un elemento estresor de primer orden. El aspecto considerado en este sentido es el de la actitud de los familiares que se expresa bajo el concepto de "emoción expresada familiar" (EE) que hace referencia a la actitud crítica, hostilidad o sobreimplicación emocional de los familiares hacia los enfermos. En definitiva, consiste en un estilo de comunicación del familiar con el enfermo esquizofrénico. Las familias con alta EE poseen menor capacidad de afrontamiento de crisis, se muestran más preocupadas y angustiadas, recalcan el impacto del episodio psicótico más sobre sí mismas que sobre el paciente y culpabilizan al paciente de su comportamiento, considerando que los cambios en su conducta se deben a la intensificación de defectos previos. Por el contrario, las familias con baja EE muestran una mejor disposición hacia el enfermo, pues son más tolerantes, afrontan los incidentes con más calma y consideran que la conducta del paciente y los problemas que puedan surgir son debidos a su enfermedad. Un ambiente con alta EE implica una tasa de recaídas muy elevada, ya que supone un estrés de larga duración. De cualquier forma hay que significar que el hecho aislado de pertenecer a una familia de alta EE no le garantiza al esquizofrénico una recaída segura. Se considera que poco menos de la mitad de pacientes con esquizofrenia con una familia de alta EE no recaerá durante el período de seguimiento (Muela, JA & Godoy, JF, en un estudio reciente llevado a cabo en Andalucía, encuentran una tasa de recaída del 60% con alta EE y del 8% con baja EE). No obstante, el nivel de EE familiar constituye el mejor índice de predicción de recaída en esquizofrenia. La EE no es consecuencia de la esquizofrenia pues ha sido detectada en las familias antes de la aparición de la enfermedad.

Desde el punto de vista neuroquímico recordemos, por otra parte, que al hablar de respuestas biológicas de estrés uno de los sistemas más sensibles al mismo es el mesocórtico prefrontal dopaminérgico. Este eje es precisamente uno de los que muestra una mayor alteración en la esquizofrenia. Podríamos, pues, hacernos la siguiente pregunta: ¿Podría constituir éste uno de los mecanismos por el que situaciones de carácter estresante pueden desencadenar crisis psicóticas en el esquizofrénico?

El seguimiento de la medicación antipsicótica reduce la proporción de recaídas posiblemente elevando el umbral de vulnerabilidad de los pacientes. En un estudio con 71 pacientes (la mitad con tratamiento y la otra mitad que habían abandonado

recientemente la medicación) se puso de manifiesto que el riesgo de recaída aumentaba con el número de sucesos de vida, pero los pacientes que seguían el tratamiento de forma regular tenían un 80% menos de riesgo de recaída que los que la habían suspendido (Hirsch, S et al., 1996).

La respuesta de las hormonas de estrés en pacientes esquizofrénicos puede variar de acuerdo con el tipo de estresor, con la medicación antipsicótica y una posible disfunción autonómica en estos pacientes, ya señalada anteriormente. Así, un estrés metabólico agudo (inducido por 2-deoxi-D-glucosa) indujo un incremento significativamente mayor de ACTH en pacientes esquizofrénicos comparado con sujetos normales; y un estrés quirúrgico, por el contrario, una respuesta de adrenalina, noradrenalina, ACTH y cortisol significativamente menor que controles normales (Elman, I et al., 1998).

5. Trastornos somatoformes

Como tal entendemos la existencia de síntomas físicos referidos a diversos aparatos o sistemas orgánicos que no se pueden explicar completamente por una condición médica personal. Vamos a considerar únicamente los siguientes:

- Trastorno por somatización
- Trastorno de conversión
- Trastorno por dolor
- Hipocondría

Estos trastornos comparten el hecho de que los factores estresantes son importantes o decisivos para su inicio, gravedad, exacerbación o mantenimiento.

1. Trastorno por somatización

Se caracteriza por la presentación, antes de los 30 años, de abundantes síntomas somáticos que se repiten durante varios años y que conducen a consultar con numerosos médicos, aunque hayan sido debidamente estudiados en su momento y se haya descartado una patología que explique la presentación de los síntomas. También tiene que propiciar un deterioro en la situación laboral, social...

Los síntomas que se exigen, en el DSM-IV, para el diagnóstico de este proceso son:

- síntomas dolorosos: al menos en cuatro zonas o en relación con funciones fisiológicas diferentes (menstruación, micción, etc).

- síntomas no dolorosos:
  – del tracto gastrointestinal: al menos dos que no tengan relación con otros procesos;
  – el aparato reproductor o de tipo sexual: un síntoma;
  – neurológicos: un síntoma de conversión, de disociación o pérdida de conciencia distinta al desmayo.

Estos síntomas no pueden ser explicados completamente por un proceso médico general y en el caso de que exista alguno los síntomas o la repercusión en el entorno del paciente son superiores a los que se deducen de la evaluación clínica.

2. Trastorno de conversión, trastorno por dolor e hipocondría

El trastorno de conversión, por dolor y la hipocondría comparten dos características para ser diagnosticados:

a) los síntomas causan angustia en el paciente y
b) deterioran la situación laboral, social... del mismo.

Hipocondría

En este caso la persona hace una interpretación errónea de los síntomas corporales que presenta de forma que achaca los mismos a una enfermedad, generalmente, de carácter grave. La persona está preocupada o bien por creer que tiene una enfermedad grave (convicción de enfermedad) o bien por el miedo a tenerla (fobia a la enfermedad). Es esa interpretación que hace de los síntomas lo que angustia a la persona. Este trastorno también se encuentra en otras afecciones psiquiátricas como los trastornos del estado de ánimo y ansiedad. Los sucesos estresantes que inciden especialmente en el hipocondríaco son precisamente aquellos que están relacionados con la preocupación básica del mismo, es decir, enfermedad grave de la propia persona o de un ser querido, por ejemplo.

Trastorno de conversión

El trastorno de conversión consiste en una pérdida o deterioro de alguna función de tipo sensorio-motor (por ejemplo, paresias, afonías, alteración de la coordinación, ceguera, sordera, diplopía, etc.) o en forma de crisis o convulsiones, que no son fingidos por el paciente y que tras el correspondiente estudio médico no se encuentra patología que lo justifique.

Trastorno por dolor

Consiste en la existencia de dolor en una o más zonas, que es percibido con la suficiente intensidad como para que demande asistencia médica. Tampoco hay fingimiento de los síntomas. Este trastorno puede asociarse, además de a factores psicológicos, a una enfermedad médica general.

QUINTA PARTE

CAPÍTULO 32

EVALUACIÓN DEL ESTRÉS

La evaluación del estrés se puede realizar tomando como base cuatro criterios:

- Criterio clínico
- Criterio biológico
- Criterio electrofisiológico
- Criterio funcional

I. Evaluación clínica

Se basa en la entrevista personal, con la realización de la historia clínica que deberá abarcar todos los aspectos habituales que configuran la misma, como son: antecedentes familiares y personales, historia laboral, anamnesis por aparatos, padecimiento actual, etc.

Algunos autores distinguen tres tipos de personas, según la forma de reaccionar frente a una situación de estrés:

1. Personas que en lugar de centrarse en las demandas de la situación se centran en sí mismos; es decir, sólo se ocupan del malestar que experimentan y de las posibles consecuencias negativas que pueda tener la situación estresante. Al no enfrentarse a la situación, ésta se mantiene amenazante, lo que incrementa el estrés del individuo.

2. Personas que se centran, fundamentalmente, en averiguar lo que la nueva situación les demanda. Esto facilita la adopción de soluciones, permitiendo adecuar la conducta a la situación de estrés.

3. Y, finalmente, personas que no entran a valorar o, simplemente, no dan importancia a la situación de estrés; de esta manera no se percibirán los efectos negativos, pero tampoco tendrá lugar ningún efecto positivo. En definitiva, no se solucionará la situación de estrés.

En la práctica clínica diaria, no obstante, pueden diferenciarse, básicamente, dos tipos de personas:

1) Personas que viven una situación estresante y presentan, además, síntomas diversos que no relacionan con aquella. Desconocen el significado del estrés y sus posibles repercusiones.

2) Personas que viven una situación estresante y son conscientes de que sus trastornos son consecuencia o están relacionados con aquella; suelen ser personas con experiencias previas; saben lo que significa el estrés y sus posibles consecuencias.

Por regla general, el primer profesional de la salud que recibe a una persona estresada con manifestaciones sintomáticas suele ser el médico de Atención Primaria o de Empresa, sin olvidarnos de los Servicios de Urgencia de los Hospitales que atienden muchos casos de crisis de angustia con todo el cotejo de manifestaciones somáticas propias. Los pacientes que acuden a consulta médica presentan, fundamentalmente, tres tipos de manifestaciones:

1. Existencia por vez primera de síntomas somáticos y/o psíquicos que constituyen motivo de gran preocupación para la persona, o allegados, por su posible relación con alguna enfermedad; el ejemplo típico es el de la persona que manifiesta dolor torácico y acude a la consulta del médico preocupada pensando que pueda tratarse de una afección coronaria. Las personas que han tenido experiencias previas similares y que en su momento fueron objeto de exploraciones médicas para descartar dicha patología, si no presentan trastornos psicopatológicos previos, como hipocondría, a menudo lo único que buscan en el médico es la necesidad de "desahogarse": inician la entrevista planteando su sintomatología para, a continuación, relatar al médico los problemas que presenta y que para él son la causa de la tensión emocional. Así pues, en muchos casos, el médico se constituye más en asesor y consejero que en clínico. De cualquier forma con frecuencia estos pacientes precisan de atención especializada por parte del psicólogo o del psiquiatra.

2. Personas con diagnóstico previo de una determinada enfermedad que presentan síntomas somáticos y/o psíquicos que pueden estar relacionados con una recaída de dicha enfermedad o ser manifestación de un nuevo cuadro patológico.

3. Personas que presentan afecciones derivadas de determinadas conductas de riesgo como fumar, ingerir alcohol, etc., como consecuencia de la situación de estrés en la que viven.

En esta primera toma de contacto, el médico ya puede establecer una primera aproximación sobre el origen de las molestias o la enfermedad que presenta el paciente y que pueden servir para establecer un diagnóstico previo de "afección por estrés".

II. Evaluación biológica

Se basa en la determinación analítica de determinadas hormonas y sustancias de estrés, así como en la posible valoración de la función inmune. En efecto, según hemos visto, la activación del sistema nervioso simpático y del eje HPA en el estrés origina cambios hormonales que se pueden medir en los líquidos biológicos. A su vez las hormonas de estos dos sistemas median cambios en el sistema inmune relacionados con el estrés, lo que permite estudiar las modificaciones a corto o largo plazo en la interacción entre inmunidad y estrés.

A. Mediadores biológicos

Los mediadores biológicos de estrés que pueden ser objeto de análisis son: catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), corticoides, serotonina, péptidos opioides, otras hormonas y otras sustancias como pteridinas, quinurenina y sintasa del óxido nítrico (NOs):

A.1. Catecolaminas

La determinación de las catecolaminas circulantes o sus metabolitos en la orina constituye una de las mediciones más frecuentemente utilizadas en el estudio del estrés porque muestran incrementos fiables durante el mismo y además son relativamente fáciles de medir. La determinación en sangre tiene un inconveniente: una vida media muy corta (de 1 a 3 minutos, pudiendo desaparecer sus niveles en 1 ó 2 minutos). Por ello las determinaciones en una muestra de sangre sólo pueden tener algún significado en el estrés agudo. Los niveles de estas hormonas en las venas antecubitales son un reflejo de la estimulación simpática por estrés mental. Lo ideal sería medir los niveles de catecolaminas en sangre de 15 a 20 minutos después de la punción venosa para evitar los efectos de la aguja de extracción que, por sí misma, puede estimular

una reacción aguda de estrés, independientemente del estrés que se estudia. Otros factores básicos a tener en cuenta son la necesidad de contar con un personal experimentado y que deben extremarse las precauciones para el almacenaje de la sangre.

Las catecolaminas pueden ser evaluadas directamente en orina, en forma libre o, indirectamente, por medio de sus correspondientes metabolitos. Una pequeña fracción de catecolaminas circulantes es excretada de forma consistente como adrenalina y noradrenalina libres. En el metabolismo de las catecolaminas existen dos enzimas fundamentales: COMT y MAO. La COMT se localiza en el citosol de las células efectoras simpáticas y muy próxima a los receptores adrenérgicos de los efectores autónomos. Esta enzima aumenta su actividad en respuesta a las catecolaminas, lo que supone un mecanismo homeostático para la rápida eliminación de las catecolaminas circulantes y es la responsable de la O-metilación de las catecolaminas. La MAO se encuentra en la superficie de la membrana externa de las mitocondrias, limitando de esta forma la acumulación de catecolaminas en el citoplasma; es la responsable de la oxidación desaminativa actuando en los depósitos de catecolaminas. Las sustancias que se producen en el metabolismo de las catecolaminas son, fundamentalmente, el metoxi-hidroxi-fenilglicol (MHPG), el ácido vanilmandélico y sulfato o glucurónido de normetanefrina o metanefrina (Figura 32.1).

La normetanefrina y la metanefrina son indicativos de los niveles en sangre de noradrenalina y adrenalina, respectivamente.

Tanto adrenalina como noradrenalina dan lugar a los mismos metabolitos finales: vanilmandélico y metoxihidroxifenilglicol (MHPG), por lo que su determinación no permite evaluar noradrenalina y adrenalina por separado.

De acuerdo con lo expuesto, la determinación en orina de 24 horas de catecolaminas y metabolitos, constituye un índice más estable y duradero de actividad del sistema nervioso simpático y por ello mejor indicador de estrés crónico o ambiental.

También es posible de esta manera determinar las variaciones hormonales ocurridas durante un período determinado del día, apuntando las horas de vaciado de la vejiga y la circunstancia del momento que se quiere investigar (con muestras de 15 horas suele ser suficiente: por ejemplo, recogida de orina en el período comprendido entre las 18 horas de un día y las 9 horas del día siguiente). No obstante en la práctica es difícil determinar en qué momento concreto, una muestra de orina corresponde a una experiencia estresante.

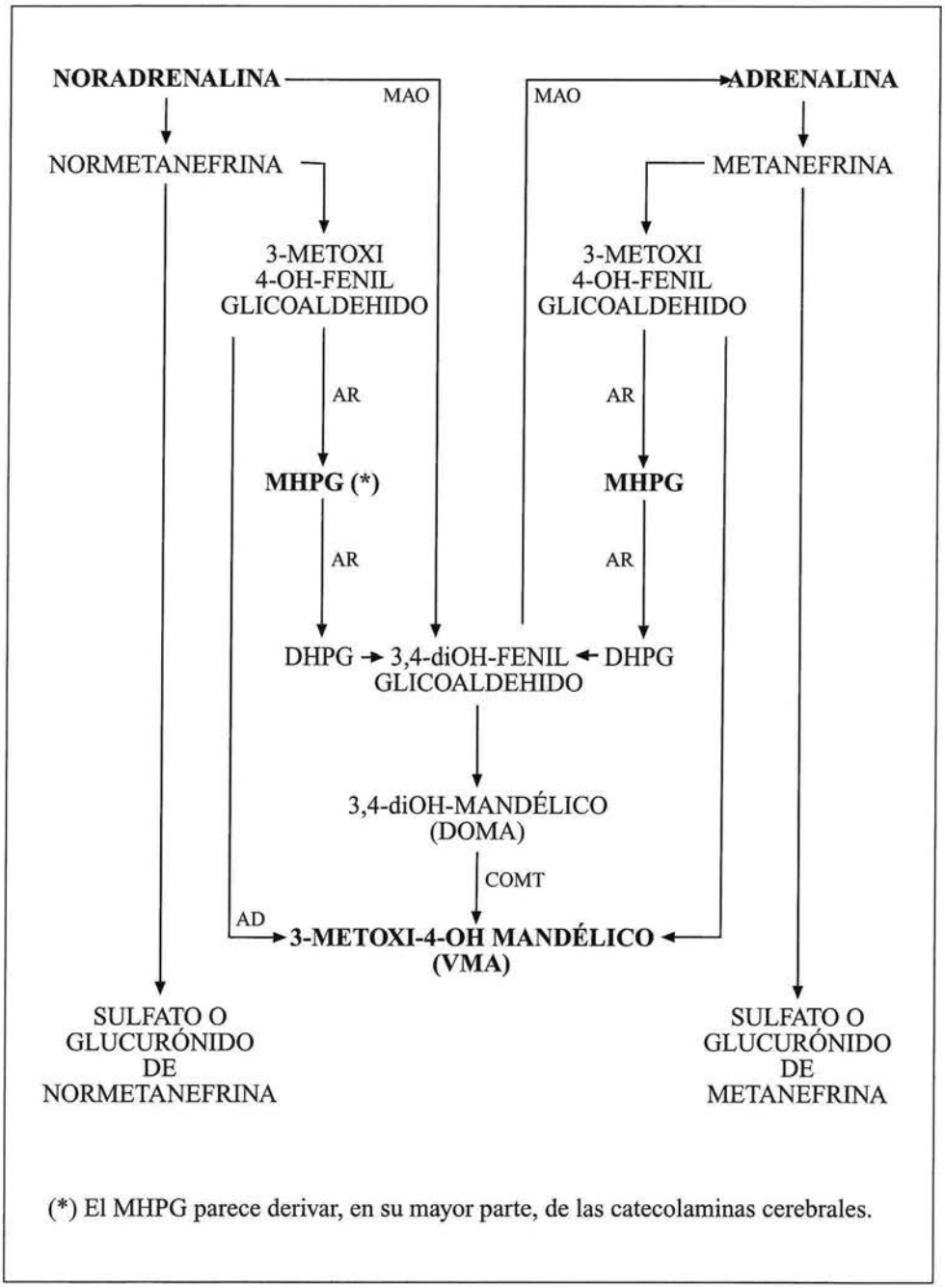


FIGURA 32.1. Metabolismo de las catecolaminas. COMT = catecol-O-metiltransferasa. AR = aldehido-reductasa. AD = aldehido-reductasa.

Las dos técnicas más empleadas en la actualidad para determinar catecolaminas en sangre y/u orina son: ensayo radioenzimático (REA) y la cromatografía de fluidos de alto rendimiento (HPLC).

Factores que pueden modificar la determinación de catecolaminas

Un aspecto importante que hay que tener en cuenta es que las catecolaminas y en particular la NA son muy sensibles a dos factores: movimiento y actividad. Pasar de la postura de sentado a bipedestación, por ejemplo, determina un incremento de catecolaminas; por ello hay que controlar la actividad física en los estudios de estrés crónico antes y durante la extracción de sangre o la recogida de la muestra de orina. También hay que saber que el consumo de medicamentos (en especial los que llevan efedrina u otros con efecto de tipo catecolaminérgico), el consumo de bebidas alcohólicas, cafeína, fumar cigarrillos e incluso la alimentación, particularmente la tasa de sodio, pueden afectar a las catecolaminas. También hay que tener en cuenta los ritmos biológicos y la edad: las tasas de catecolaminas son más elevadas en el comienzo de la tarde y más débiles por la noche y en sujetos mayores la tasa de noradrenalina es mas elevada que en los jóvenes.

Respecto a la verdadera utilidad de la determinación de catecolaminas en fluidos biológicos en el estrés, hay que aclarar que si lo que queremos saber es si un estresor está asociado con una activación del sistema nervioso autónomo, no es necesario determinar catecolaminas puesto que otros registros fisiológicos, como, por ejemplo, la determinación de la presión arterial son de utilidad en este sentido. Pero en otros casos, aparte de evaluar una situación como estresante, puede ser de utilidad, por ejemplo, si se quieren estudiar los mecanismos a través de los cuales el estrés afecta al sistema inmune o interactúa con otros sistemas orgánicos o bien constituye un mecanismo de enfermedad.

Algunos estudios con estudiantes sanos del sexo masculino (Clow, A et al., 1998), han señalado una relación, en personas normales, entre actividad del inhibidor endógeno de la MAO tribulin, medido en saliva, y reactividad cardiovascular *[Se han identificado en orina humana varios componentes del tribulin que actúan como inhibidores selectivos de la MAO (Medvedev, AE et al., 1995). Algunos autores han señalado que la deficiencia de componentes del tribulin que inhiben selectivamente la MAO podría ser importante para el desarrollo de alcoholismo (Medvedev, AE, 1999)]*. Estudios experimentales previos han mostrado un aumento significativo de la actividad inhibidora MAO en corazón y riñón de ratas sometidas a estrés de refrenamiento-frío (Armando, I et al., 1988). Un estudio reciente de Obata, T (2006) muestra un incremento del inhibidor endógeno de la MAO en el hígado de ratas tras dos horas de estrés de refrenamiento. Otras investigaciones han confirmado un incremento en los

niveles de tribulin en la orina humana y en tejidos de ratas por estrés, ansiedad o drogas ansiógenas. Hucklebridge, F et al. (1998), estudiando en la saliva de adultos normales el patrón circadiano del cortisol, midieron simultáneamente el inhibidor endógeno de MAO A (MAO-AI) mostrando una relación a lo largo del día entre los niveles de cortisol y de MAO-AI, sugiriendo una posible relación entre MAO-AI y actividad HPA, de forma tal que un incremento de MAO-AI, medido en la saliva, precede y predice la activación del eje HPA inducido por estrés psicológico. Estudios efectuados con cerdos por Clow, A et al. (2000) muestran que el cambio de MAO-AI, asociado con la activación del eje HPA inducido por estrés psicológico, no se produce en respuesta a una activación del eje HPA por estímulos inmunológicos.. Según estos datos, la determinación de MAO-AI en los líquidos biológicos, particularmente en saliva, podría tener un cierto valor como medida de estrés psicológico.

A.2. Corticoides

El cortisol es el glucocorticoide producido en el ser humano; en el animal es la corticosterona. Son liberados, como ya sabemos, por acción de la ACTH sobre la capa fascicular de la corteza suprarrenal, la cual a su vez es liberada en respuesta al CRH. El 90% aproximadamente del cortisol circula en plasma unido a las proteínas séricas (entre un 10-20% a la albúmina y el resto a la transcortina); el resto aparece libre en plasma siendo precisamente la hormona activa. A lo largo de 24 horas tienen lugar, aproximadamente, 15 liberaciones pulsátiles de cortisol. El cortisol es metabolizado en el hígado (Figura 32.2).

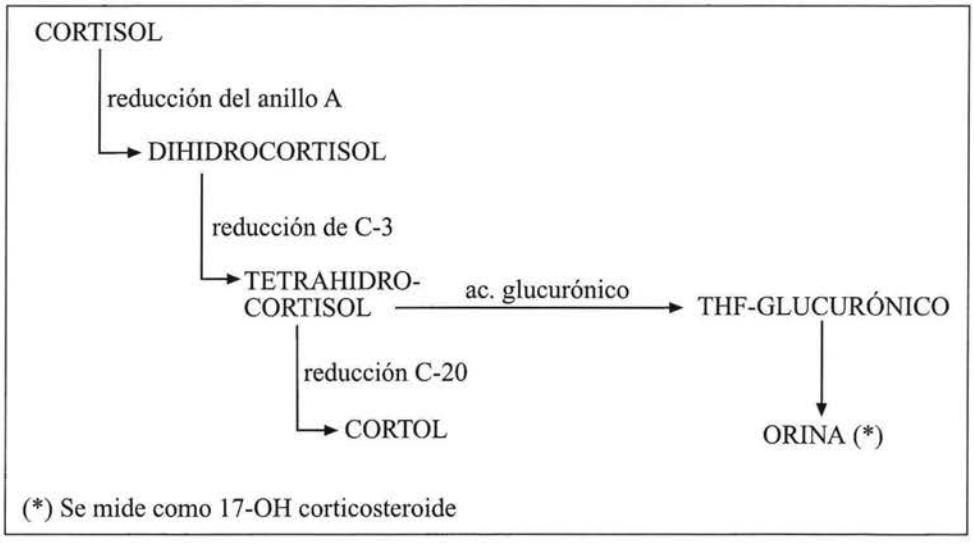


FIGURA 32.2. Metabolismo del cortisol.

El eje HPA no responde tan rápidamente como el SNS ante el estímulo estresante. Su activación dura varios minutos incrementando el cortisol circulante de forma lenta; no obstante, la vida media del cortisol es, aproximadamente, 70 minutos más larga que la de las catecolaminas. El ACTH, estimulado por estrés agudo, aumenta en 2-5 minutos, pero pasados los 15 minutos desciende a los niveles basales.

El cortisol puede determinarse en suero, orina y saliva:

a) En suero, se utilizan tres métodos:
– Flurometría: es el más rápido y simple, aunque otros esteroides como corticosterona, dehidroepiandrosterona, testosterona y 11-desoxicortisol y medicamentos como la espirolactona, tetraciclina y anovulatorios estrogénicos actúan interfiriendo los resultados.
– Por fijación proteica competitiva (FPC), método que tiene el inconveniente de su poca especificidad
– Inmunoanálisis, más específico y que precisa tan solo de un pequeño volumen de muestra.

Los picos de cortisol sérico se alcanzan entre 15-30 minutos después de un estresor. Esto hay que tenerlo en cuenta al hacer la punción venosa por cuanto esperar los 15-20 minutos citados anteriormente puede suponer obtener unos niveles de cortisol que correspondan a los niveles basales. Un estresor de larga duración aumenta el ACTH y el cortisol durante 2 horas para disminuir a continuación, pese a la persistencia del estresor. También hay que tener presente que el cortisol puede aparecer elevado ante un estresor incontrolado hasta el momento en que se ejerce control sobre el mismo.

b) En orina: la mayor parte del cortisol se excreta en forma de metabolitos aunque una pequeña parte se excreta como cortisol libre que se puede determinar por FPC o radioinmunoanálisis. El cortisol puede ser detectado, en orina, unos minutos después de ser inyectado.

c) En saliva: desde el punto de vista del estudio de estrés la determinación de cortisol en saliva representa una forma de estudio muy ventajosa, ya que la muestra se obtiene mediante un procedimiento no estresante (la punción venosa sí lo es), no requiere de personal sanitario para la toma de la muestra y su determinación no se ve sometida a la reactividad que se encuentra en sangre y orina. Aunque el estrés origina reducción del flujo salivar se ha podido comprobar que esto no representa un handicap significativo, ya que el flujo salival no tiene efecto, o muy poco, sobre los niveles de cortisol salival. Por otro lado, se ha comprobado que existe correlación entre los niveles de cortisol en

sangre y en saliva y que los niveles en saliva se incrementan de forma rápida tras un incremento en sangre. Los resultados de estudios de determinación de cortisol en saliva realizados en personas que se encontraban ante una situación de estrés, como es pronunciar un discurso, han puesto de manifiesto que los niveles más altos de cortisol se producían tras el período de preparación y justo antes de empezar a hablar. Resulta interesante, a este respecto, recordar la ansiedad de rendimiento (referida al hablar de reacciones psíquicas al estrés), en que la ansiedad experimentada en condiciones normales desaparece cuando comienza la prueba en cuestión: dar una conferencia, una prueba deportiva, etc. Estos resultados hubieran sido prácticamente imposibles de reproducir con muestra sanguínea o de orina.

En definitiva, la determinación de cortisol en saliva se muestra como una prueba más accesible, menos costosa y con menos posibilidad de interferencia (al ser menos reactiva) para estudiar la respuesta del eje HPA al estrés.

La medición del cortisol, comparada con la determinación de catecolaminas, tiene la ventaja de que no se influye por condiciones que puedan invalidar las mediciones de catecolaminas como son los movimientos, los procedimientos de recogida y secuencia temporal de la muestra, etc; es decir, el cortisol es poco sensible al movimiento y al esfuerzo y tampoco es inmediatamente responsivo.

Influencias medioambientales en los efectos del estrés mental sobre los niveles de cortisol y catecolaminas

Uno de los estresores más frecuentes es el laboral y, más concretamente, el que implica el trabajo mental. Pero cuando se estudian los efectos de este estresor sobre las hormonas de estrés (cortisol y catecolaminas) hay que contar con las condiciones ambientales que, a su vez, pueden representar factores estresantes. Los efectos de las condiciones ambientales sobre la respuesta de estrés al trabajo mental se estudiaron midiendo la excreción de cortisol y catecolaminas en orina y la concentración de cortisol en plasma antes, durante y después de una tarea de cálculo aritmético bajo la acción de un ruido blanco de 90 dB y en condiciones de tranquilidad y quietud. El nivel de cortisol en saliva fue significativamente superior durante la tarea con ruido que antes de la misma, pero no en las condiciones de tranquilidad. Los sujetos, por otra parte, informaron de que se sentían más irritables cuando ejecutaban la tarea con ruido que en condiciones tranquilas de trabajo. Los resultados sugieren que las condiciones ambientales pueden afectar al patrón de respuesta hormonal al estrés mental que puede estar relacionado con el estado psicológico de los sujetos. En cualquier caso, esta disociación entre efectos en condiciones tranquilas o en condiciones ambientales estresantes tiene un interés,

básicamente, con fines de investigación, ya que a efectos prácticos el interés estriba en los efectos del estrés, cualquiera que sea su origen.

A.3. Serotonina

Conocemos ya las numerosas acciones de la serotonina en el SNC aunque, en el cerebro, la serotonina no representa más del 2% del total corporal. Han sido estudiados el neurotransmisor, su precursor (triptófano) y sus metabolitos (ácido 5-hidroxiindolacético), entre otros, en fenómenos psicológicos relacionados con el estrés como depresión, TOC, trastornos alimentarios y abuso de medicamentos.

A.4. Péptidos opioides

Los péptidos opioides endógenos se encuentran presentes en la circulación en pequeñas cantidades pero así como a nivel central se conocen muchos de sus aspectos funcionales (es conocido su aumento en estrés y su papel en los efectos cognitivos y emocionales del estrés), a nivel periférico no está clara su función. A nivel central se podrían estudiar las muestras de líquido cefalorraquídeo o experimentalmente en muestras de tejido cerebral, utilizando el método RIA o mejor estudios de ARNm específico de los opioides. Obviamente, estas técnicas no son de utilidad práctica.

A.5. Otras hormonas

Entre otras hormonas, los andrógenos merecen ser significados de manera especial en la evaluación biológica del estrés. Los principales andrógenos plasmáticos son la dehidroepiandrosterona (DHEA), el sulfato de DHEA y la androstenodiona. Los 17-cetoesteroides (17-KS) representan los metabolitos de gran número de andrógenos que derivan principalmente de las glándulas suprarrenales y en menor grado de las gónadas. En las mujeres proceden en su práctica totalidad de las suprarrenales, mientras que en los hombres las dos terceras partes proceden de las suprarrenales y el tercio restante de las gónadas. Los 17-KS comprenden los andrógenos citados anteriormente y otros como alfa-androstenodiol, androsterona y etiocolanona y sus derivados 11-ceto y 11-hidroxi. La mayoría de los 17-KS se excretan en forma de conjugados con sulfato (17-KS-S) o glucurónido. La principal contribución de los 17-KS deriva del sulfato de DHEA. Algunos consideran que la determinación del sulfato de DHEA sérico constituye un indicador más fiable de secreción androgénica suprarrenal que los 17-KS urinarios en 24 horas. La DHEA merece algunas consideraciones como marcador de estrés.

Dehidroepiandrosterona (DHEA)

La DHEA es una hormona liberada por la corteza adrenal en respuesta al ACTH, siendo metabolizada a DHEA-sulfato. Forma parte de un paso intermedio en el metabolismo de los esteroides sexuales adrenales:

Colesterol ⟶ Pregnenolona ⟶ 17α-OH-pregnenolona ⟶ DHEA

Es el esteroide más abundantemente sintetizado, difundido y secretado en la porción cortical de las suprarrenales. También se sintetiza en las gónadas y el cerebro. La sulfatación de la DEA origina la DHEAs, proceso que tiene lugar en las glándulas suprarrenales, en efecto mediado por la enzima sulfotransferasa y favorecido por acción de la ACTH. La DHEAs tiene una vida media superior y una acción biológica mayor que la DHEA. En las glándulas adrenales, tanto la DHEA como la DHEAs se encuentran en concentraciones equivalentes, pudiendo ser secretadas en una u otra forma química. Ambos esteroides muestran una amplia distribución por todo el organismo siendo numerosos los tejidos que expresan receptores para ambas moléculas, como testículos, hígado, linfocitos, cérvix uterino, cerebro y nervios periféricos. Las hormonas esteroides pueden atravesar la BHE por difusión o ser formadas *de novo* por la oligodendroglia, generalmente a partir de la pregnenolona. Los primeros se denominan "esteroides neuroactivos", que son considerados como esteroides periféricos con una acción central predominantemente excitadora neural; los segundos se conocen como "neuroesteroides" y tienen una acción predominantemente inhibidora. En definitiva, el cerebro es un órgano capaz de producir ciertos esteroides a partir del colesterol, como la pregnenolona, y a su vez convertir a esta misma en DEA (neuroesteroides). La DHEA, a diferencia de su forma sulfatada, posee un ritmo circadiano propio, con una disminución vespertina de su concentración plasmática. En la adolescencia presenta valores máximos declinando hacia la senectud, con decrecimiento paralelo de IGF-I (factor de crecimiento similar a la insulina).

Su medición es importante para evaluar la producción de andrógenos adrenales ya que es el más importante de ellos y el principal precursor de los 17-cetosteroides urinarios

La DHEA y la DHEAs tienen efectos sobre: a) la función cerebral, a través de su acción sobre el crecimiento neuronal por incremento del flujo y aumento de la producción de IGF-I; b) el sistema cardiovascular: en pacientes con IAM, hipercolesterolemia e hipertensión disminuyen sus niveles; c) el metabolismo: disminución de colesterol, de triglicéridos y de la glucemia; d) el músculo, donde produce glucogenólisis; e) la piel, donde participa en el crecimiento del pelo y la secreción seborreica; f) los huesos, donde origina un aumento de la densidad ósea;

g) sobre el SNC: estos esteroides muestran diferente comportamiento sobre el SNC. Por ejemplo, actúan sobre el receptor $GABA_A$, pero la DHEA lo hace como agonista y la DHEAs como antagonista. En los humanos, el envejecimiento se acompaña de un progresivo declinar de la secreción de andrógenos adrenales. Esta disminución fisiológica de las concentraciones de DHEA y DHEAs se produce de forma paralela a la disminución de la GH y de IGF-I. Aunque no se encuentra totalmente definido el papel biológico de la DHEA y la DHEAs en la esfera cognitiva, se especula con la hipótesis de que el descenso de DHEA puede contribuir con la edad al cambio desde el anabolismo al catabolismo. La DHEAs probablemente está involucrada en la mejoría de los mecanismos cognitivos y de memoria pero algunos trabajos atribuyen este rol a la forma no sulfatada a través de un mecanismo antioxidante y antiglucocorticoide. La administración de DHEA no contrarrestaría los efectos sobre la memoria de los corticoides a nivel del hipocampo como se encuentra en el estrés. Esto cuestiona la idea de los efectos antiglucocorticoides de la DHEA sobre el hipocampo; y h) el sistema inmune.

DHEA y sistema inmune

La DHEA tiene los siguientes efectos sobre el sistema inmune: alteración del balance Th1/Th2 hacia la inmunidad de tipo celular (Th1); estimulación de la producción de IL-2; e incremento de la concentración de las citocinas que se encuentran mayoritariamente alteradas en los trastornos afectivos. La DHEA es considerada como un factor antiglucocorticoide, por su acción antagónica con los GC, y la relación DHEA/cortisol podría ser válida para evaluar el índice de la función adrenocortical. Por otra parte, sabemos que la secreción de glucocorticoides se asocia a un incremento de la actividad Th2 mientras que la liberación de andrógenos y la DHEA aumenta la actividad Th1:

DHEA ⟶ Th1 (IL-2, IL-12, IFN-γ/TNF (*inmunidad celular*)

CORTISOL ⟶ Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) (*inmunidad humoral*)

Por lo tanto, se ha sugerido que la actividad del eje límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal, a través del cociente cortisol/DHEA, sería un indicador del balance de citocinas Th1 / Th2.

Aumentan las evidencias que sugieren que la DHEAs está involucrada en la respuesta del organismos al estrés y que tiene efectos neurotróficos y beneficiosos en la conducta. Los niveles de DHEAs son inversamente proporcionales al estrés, de forma que altos niveles de estrés suponen bajos niveles de DHEA y viceversa. Cuatro semanas de entrenamiento en el manejo del estrés produjo una disminución

del cortisol en un 23% y un incremento del DHEA en un 100% (McCarty, R et al., 1998), efectos asociados con la disminución del estrés, de la ansiedad, del *burnout* y de la hostilidad. En un estudio de Labbate, LA et al. (1995) con oficiales mayores del ejército mostraron que el estrés percibido estaba inversamente relacionado con los niveles de DHEA. Fava, M et al. (1992), en un estudio con gerentes italianos y americanos diseñado para analizar los factores de riesgo bioquímicos, conductuales y psicológicos de enfermedad coronaria, ponen de manifiesto que los gerentes italianos que informaron de mayor cinismo y hostilidad y de menor disfrute con las actividades de ocio tenían, respecto de los gerentes americanos, niveles significativamente más bajos de DHEA en suero.

Sin embargo, otros estudios ponen de manifiesto un incremento de los niveles de DHEA en relación con situaciones estresantes. Oberbeck, R et al. (1998) informan de que la estimulación de la corteza adrenal durante una situación de estrés psicológico agudo (primer salto en paracaídas), que estimula la secreción de cortisol y DHEA, se acompaña de un cambio hacia DHEA en un efecto dependiente de los β-adrenorreceptores. Un estudio de Morgan, CA et al. (2004) con 25 participantes pertenecientes a una escuela de supervivencia militar pone en evidencia que durante las situaciones estresantes la proporción DHEAs/cortisol fue mayor en los sujetos que informaron presentar menos síntomas de disociación y mostraron superior rendimiento; es decir, el estrés aumentó la DHEA en personas sanas. Para los autores la proporción DHEAs/cortisol puede ser un índice de cómo en un individuo son mitigados los efectos negativos del estrés. De esta manera se considera que la DHEA tiene un efecto beneficioso antiestrés relacionado con una acción antagónica respecto al cortisol.

En la depresión mayor, además de los niveles elevados de cortisol al atardecer, se han consignado bajos niveles de DHEA por la mañana y que un aumento de la proporción cortisol/DHEA constituye un factor de predicción de retraso en la recuperación. Barrett, E et al. (1999) muestran en una cohorte de mujeres mayores que el humor y la depresión, evaluados según el Inventario de Depresión de Beck, estaban inversamente asociados con los niveles plasmáticos de DHEAs. Tanto la dexametasona como el cortisol disminuyen los niveles de DHEA y ésta puede antagonizar al cortisol siendo por ello eficaz para tratar la depresión.

Boudarene, M et al. (2002) estudiaron 40 pacientes (21 mujeres) que estaban siendo atendidos en una clínica de estrés. Los sometieron a tareas cognitivas estresantes y encontraron tres tipos de respuesta al estrés: 1. Sin ansiedad (silencio psicológico) y sin aumento de los niveles de cortisol (silencio bioquímico). 2. Con reacción emocional alta (niveles incrementados de ansiedad), que revela un grado de vulnerabilidad psicológica, y ausencia de alteraciones bioquímicas. 3. Con elevada ansiedad y con niveles aumentados de cortisol. Éstos constituían el grupo

de mayor vulnerabilidad. También se encontró que el DHEA estaba implicado en la respuesta de estrés. El refuerzo de los niveles en plasma de DHEA fue dependiente del cortisol, como se puso en evidencia por la correlación entre las dos hormonas. En este estudio altos niveles de ansiedad se asociaron con niveles elevados de cortisol, mientras que niveles bajos de ansiedad se relacionaron con un exclusivo incremento de DHEA. Los que puntuaron en ansiedad con niveles intermedios mostraron un aumento de cortisol y de DHEA. También se observó una íntima relación entre niveles aumentados de DHEA y niveles de ansiedad- rasgo y ansiedad-estado. Esto significa que en los que tenían elevados niveles plasmáticos de DHEA la angustia, la rumiación ansiosa subyacente y la anticipación negativa, que caracterizan la ansiedad-rasgo, eran menos importantes y que la tensión emocional y la inquietud que acompañan a la ansiedad-estado eran menos marcados. Es decir, parece existir un antagonismo entre ambas hormonas que se basa en el hecho de que la DHEA se opone a la acción del cortisol y ejerce un verdadero efecto anticortisol. Este antagonismo puede estar relacionado con un mecanismo competitivo en la síntesis y liberación por parte de la glándula adrenal.

17-KS-S

En un estudio con sujetos sometidos a estrés psicosocial (Furuya, E et al., 1998) se ha encontrado una relación entre niveles bajos de 17-KS-S y el estrés. Éste estaba asociado a un exceso de trabajo y falta de sueño y tuvo como resultado unos niveles reducidos de 17-KS-S y elevados de 17-OHCS. Al aliviarse la situación estresante se observó la restauración en la proporción 17-KS/17-OHCS como resultado de un aumento de los niveles de 17-KS y disminución de 17-OHCS. En los sujetos con estrés mental severo la proporción 17-KS/17-OHCS mostró valores notablemente reducidos con un marcado aumento transitorio de 17-OHCS. Los que presentaban depresión, especialmente depresión severa, tenían disminuidos los niveles de 17-KS, mientras que en los niveles de 17-OHCS no se encontró ninguna diferencia significativa. En una cohorte de sujetos que experimentó desamparo, por muerte conyugal, se encontró una reducción en los niveles de 17-KS que permanecieron descendidos durante 50 días, aproximadamente. Con el paso del tiempo, el nivel de 17-KS volvió a las cifras basales previas al deceso conyugal. En este caso no se puso de manifiesto ningún cambio significativo en los niveles de 17-OHCS. Se ha documentado el caso de un médico con estrés severo persistente que presentó una erupción por herpes zoster y una arritmia que motivó su ingreso hospitalario. Los niveles de 17-KS disminuyeron gradualmente durante este tiempo hasta un tercio de los valores basales, mientras que los niveles de 17-OHCS permanecieron dentro de los rangos normales. Estos datos sugieren que la medida de 17-KS es válida como medida de estrés, y algunos autores la han resaltado de manera especial como medida de estrés psicosocial.

Prolactina y GH

Hormonas que también pueden ser utilizadas en el estudio del estrés son: la prolactina y la GH, valorando concretamente su acción sobre el sistema inmune; la hormona tiroidea (en el estrés postraumático), las gonadotropinas, la renina, el AVP y la insulina. Así, se ha informado que en sujetos con dieta baja en sal y sometidos a una tarea estresante aumenta la renina y que, por el contrario, técnicas de relajación producen su disminución y la de la aldosterona. También se ha constatado aumento de AVP tras punción lumbar. De cualquier forma no hay que perder de vista que la mayor parte de estas hormonas tienen una regulación multifactorial, en que el estrés también juega un papel importante, si bien de menor entidad que el que desarrolla sobre el eje HPA.

Otros marcadores

Pteridinas

Los neurotransmisores son sintetizados por la acción de diversas hidroxilasas que actúan sobre sustratos como el triptófano, la tirosina y la fenilalanina. La tetradihidrobiopterina (THB) es un cofactor esencial de estas hidroxilasas, siendo sintetizado a partir de la guanosina trifosfato (GTP) por la GTP-ciclohidroxilasa. La biopterina y la neopterina son marcadores de esta vía de síntesis. Se ha informado de niveles elevados de neopterina y biopterina en el plasma y la orina de pacientes con depresión (Maes, M et al., 1995; Garbutt, JC et al., 1985), mientras que los niveles de THB y la proporción THB/biopterina en tales pacientes está disminuida. También se ha informado de niveles aumentados de neopterina en pacientes con el síndrome de fatiga crónica (Buchwald, D et al., 1997; Hao, CC et al., 1990). Los estímulos estresantes afectan a ambas pteridinas. Dumbar, PR et al. (1993) y Fittschen, B et al. (1990) informan de una disminución de neopterina en la orina tras un examen académico. De Gucht, V et al. (1999) muestran una asociación entre neopterina y elevado estrés profesional de carácter crónico como es el que soporta el personal de enfermería. Estudios experimentales con ratas sometidas a diversos estresores como frío (Baruchin, A et al., 1990), inmovilización y privación de comida (Soller, M et al., 1990) han evidenciado un incremento de THB y de GTP-ciclohidroxilasa. Un estudio de Serona, L et al. (1997) muestra que en células PC12 (línea celular derivada de feocromocitoma de rata) incubadas *in vitro* con plasma de ratas inmovilizadas aumenta el mRNA GTP-ciclohidroxilasa. La incubación de dichas células con el cortisol indujo el mismo efecto. Este hallazgo confirma datos previos de que las hormonas de estrés, ACTH y adrenalina estimulan la actividad de la GTP-ciclohidroxilasa. En células hepáticas de ratas la dexametasona incrementa el THB (Parniack, MA &

Pilkington, J., 1989) y en la adrenal de la rata, el cortisol aumenta el mRNA GTP-ciclohidroxilasa.

Quinurenina

La quinurenina es un metabolito del triptófano. El triptófano se metaboliza en los mamíferos por dos vías: la vía de la serotonina y la vía de la quinurenina, participando en esta última las enzimas triptófano 2-3 dioxigenasa (TDO) y la indolamina 2-3 dioxigenasa (IDO). El IFN-γ estimula la producción de IDO por una subpoblación de macrófagos diferenciados por el factor estimulante de colonias 1 y por las células dendríticas. También la IL-1 y la IL-2, el lipopolisacárido bacteriano y el VIH pueden aumentar los niveles de IDO. La primera vía implica la oxidación del triptófano a 5-hidroxitriptófano por la enzima triptófano-hidroxilasa, seguida por una descarboxilación a 5-hidroxitriptamina (serotonina). Posteriormente, la enzima hidroxi-indol-0-metil-transferasa acetila la serotonina para formar la melatonina. Aproximadamente el 3% del triptófano de la dieta se metaboliza por esta vía. La otra vía metabólica es la de la quinurenina, la cual comienza con una oxidación del triptófano a N-formilquinurenina que rápidamente es hidrolizada a quinurenina, siendo ésta el producto inicial que conduce a varias vías de degradación y cuyos productos finales son el ácido quinureico, el ácido picolínico y los metabolitos de niacina.

La oxidación del triptófano a N-formilquinurenina es catabolizada por la enzima triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO), también conocida como triptófano pirrolasa o triptófano oxigenasa. Esta enzima se localiza principalmente en el tejido hepático y ha sido muy estudiada en los mamíferos. La administración de grandes cantidades de triptófano provoca un incremento, hasta de 10 veces, en los niveles de TDO. Un efecto similar lo provocan los niveles elevados de los glucocorticoides adrenales: cortisona, dihidrocortisona y análogos sintéticos, que actúan induciendo la síntesis de la enzima. Una segunda enzima, la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), cataboliza también el triptófano por la vía de la quinurenina. La IDO se ha encontrado en los tejidos extrahepáticos tales como el intestino, el pulmón, la placenta y el cerebro; y en las células del sistema inmune como los macrófagos y las células dendríticas. Esta enzima, a diferencia de la TDO, presenta una actividad enzimática muy baja, pero sus niveles pueden aumentar hasta 1000 veces cuando es inducida por factores que activan el sistema inmune como: la IL-1 y la IL-2, el IFN-γ y el IFN-β, el lipopolisacárido bacteriano (LPS) y algunos virus como el virus de la inmunodeficiencia humana. La IDO tiene una afinidad por el triptófano mayor que la TDO.

El catabolismo del triptófano es estimulado bajo la influencia del estrés a través de la inducción de las enzimas pirrolidasa triptófano, localizada en el hígado, y de

la IDO, que se localiza en el hígado, en los glóbulos blancos y en el cerebro (Russo, S et al., 2003). Esto se traduce por un incremento de los niveles de quinurenina y disminución del triptófano y de la tirosina. El estrés de frío disminuye la tirosina en plasma y el triptófano e incrementa la quinurenina y el ácido xanturénico en orina (Orlikov, AB et al. (1972).

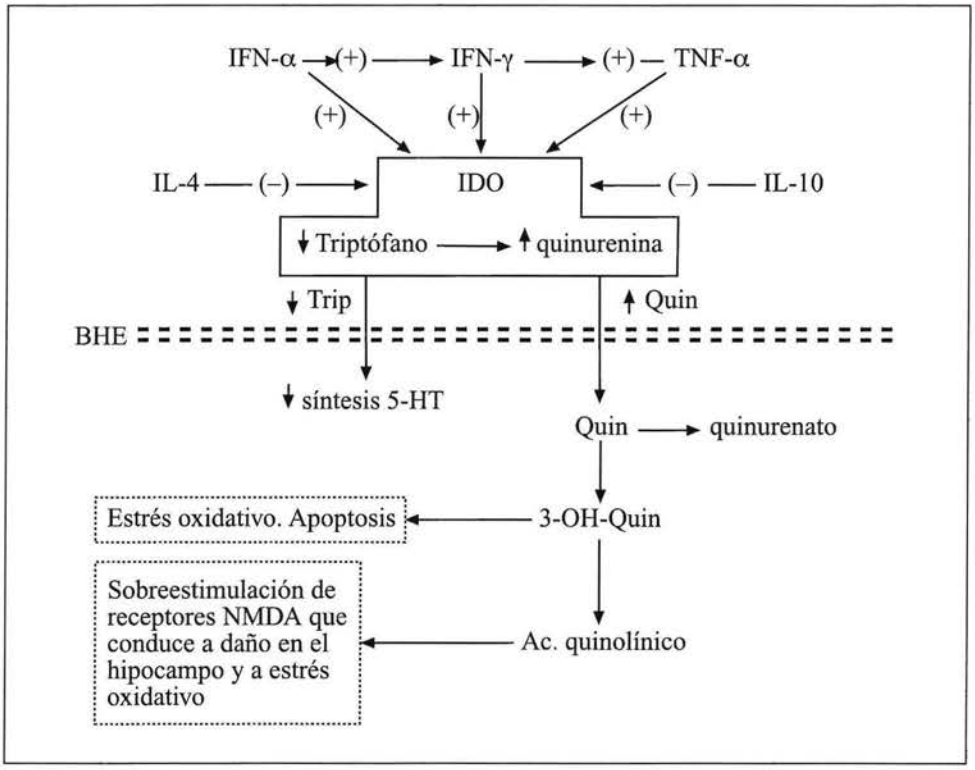


FIGURA 32.3. Papel de la IDO en la disminución de los niveles de triptófano inducido por citocinas y producción de metabolitos neurotóxicos. BHE = barrera hematoencefálica. (–) = disminución de la actividad. (+) = incremento de la actividad. (Wichers, MC & Maes, M. 2004).

La depresión coincide con una disminución del nivel de triptófano y del nivel de quinurenina. El tratamiento con antidepresivos normaliza los niveles de quinurenina. La administración de IFN-α induce síntomas depresivos en cuyo efecto parece jugar un papel importante la IDO cuya activación reduce los niveles de triptófano, precursor de la serotonina, reduciendo de esta manera la síntesis de serotonina, si bien metabolitos de la quinurenina como 3-OH-quinurenina y ácido quinolínico tienen efectos tóxicos en la función cerebral: el primero produce estrés oxidativo, lo

que hace que aumenten las especies reactivas de oxígeno (ROS) y el segundo puede producir una sobreestimulación de los receptores NMDA que conduce a la apoptosis y a la atrofia hipocampal. La sobreproducción de ROS y la atrofia hipocampal se han asociado a la depresión (Wichers, MC & Maes, M. 2004).

Sintasa del óxido nítrico(NOs)

La sintasa del óxido nítrico también ha sido considerada por algunos autores como un marcador de estrés. Sabemos que esta enzima interviene en la síntesis del óxido nítrico a partir de la arginina.

El estrés incrementa la expresión neuronal de NOs en las adrenales y en el eje HPA. Un estudio de Kishimoto, J et al. (1996) con ratas puso de manifiesto que el estrés de inmovilización produce un significativo incremento de NOs en la adenohipófisis y en la corteza y médula adrenales y que la duración de la actividad de la NOs difiere en el eje HPA y en el sistema simpatoadrenal. Leza, JC et al. (1998) muestran que el estrés induce un incremento de NOs en el hipocampo. Por otra parte, inhibidores de la NOs producen un incremento significativo de ACTH y de corticosterona, efecto que resulta inhibido por la administración de L-arginina (Giorgano, M. 1996). Otros estudios con animales han evidenciado que el estrés conduce a un excesivo consumo de L-arginina.

Estos hallazgos sugieren que el estrés psicológico y/o fisiológico causa la liberación de NOs en el eje HPA y en el sistema simpatoadrenal. Y que la NOs puede modular la activación del eje HPA y del sistema simpatoadrenal inducida por estrés. La diferente duración de la actividad de la NOs en el eje HPA y en el sistema simpatoadrenal sugiere que su síntesis en ambas localizaciones es controlada por mecanismos separados (Kishimoto, J et al., 1996). Tsuchiya, T et al. (1997), por su parte, sugieren que el aumento de síntesis de NOs en la corteza adrenal inducida por estrés puede modificar la respuesta de la corticosterona inducida por estrés para facilitar la recuperación de la elevada secreción de corticosteroides en la corteza adrenal y restaurarlo a los niveles basales.

La actividad de la NOs puede ser medida a través del nitrato y del nitrito, principales metabolitos del óxido nítrico, si bien debe realizarse bajo estrictas condiciones de control.

B. Valoración inmunológica

Es conocido el hecho de que los acontecimientos estresantes producen alteraciones inmunológicas.

Los estudios a este respecto van dirigidos a determinar:

- número y porcentaje de células inmunocompetentes
- capacidad funcional de subgrupos de linfocitos

B.1. Cuantificación de linfocitos

Se realizará una determinación de linfocitos totales y poblaciones de sublinfocitos. Cuantificar subpoblaciones de linfocitos conlleva el uso de anticuerpos monoclonales, acoplados a un tinte fluorescente, contra antígenos de superficie de linfocitos específicos y determinación del porcentaje por citometría de flujo. De esta forma se determinará el porcentaje de linfocitos en una muestra y, sabiendo el número de los mismos, se podrá calcular el número absoluto de subtipo de linfocitos. Al parecer el número de células muestra mayor relación con la apreciación de estrés que el porcentaje celular.

B.2. Estudio funcional

El estudio funcional del sistema inmune muestra una mayor relación, y más fiable, con el estrés psicológico que los estudios cuantitativos.

Entre los métodos utilizables en este sentido tenemos:

- Estimulación con mitógenos (blastogénesis)

Recordemos que los mitógenos son sustancias que estimulan los linfocitos, no requiriendo la sensibilización previa del individuo como en el caso de los antígenos. La activación de linfocitos mide la capacidad funcional de las células T y B para proliferar ante la presencia de un antígeno, por lo que es una prueba de valoración más directa de la inmunocompetencia que la determinación de los tipos de linfocitos.

Los mitógenos más habitualmente empleados son lectinas de plantas: 1) Fitohemaglutinina (PHA), procedente del frijol, que estimula las células T, aunque cuando se insolubiliza puede estimular las células B. 2) Concanavalina A (Con A), procedente, asimismo, del frijol que estimula diferente subgrupo de células T que la PHA. 3) Mitógeno de fitolaca (PWM), procedente de la fitolaca americana, que estimula las células B.

La blastogénesis representa un modelo de respuesta del sistema inmune (más concretamente de las células T) frente a bacterias o virus. El descenso en la proliferación de linfocitos es indicativo de la disminución de la respuesta

inmune normal. Se ha señalado la existencia de patrones diferenciales de respuesta a los mitógenos entre los fumadores y consumidores de alcohol y los sujetos que carecen de dichos hábitos. Así, en un estudio con varones adultos pendientes de intervención quirúrgica por hernia inguinal se ha encontrado una respuesta linfocitaria a mitógenos disminuida la mañana en que iban a ser operados, mientras que en los sujetos bebedores/fumadores la reactividad linfocitaria fue mayor. Así pues, hay que tener presentes estos factores a la hora de interpretar una prueba de estas características a fin de evitar el correspondiente sesgo.

• Actividad de las células NK.
Se determina por cultivo de células diana en un medio con un radioisótopo, que es incorporado por las mismas. Dichas células resultan destruidas cuando se incuban junto a células NK, lo que provoca la liberación del isótopo; la medición de éste es indicativo de la eficacia de la lisis celular por las células NK.

• Título de anticuerpos de herpesvirus latente.
Sabemos que algunos virus como el VIH y el herpesvirus permanecen latentes en determinadas células del organismo. Cuando el sistema inmune celular se deteriora puede reactivarse el virus incrementándose entonces el título de anticuerpos, pudiendo reaparecer la enfermedad. Los estudios de alteraciones en la latencia de los herpesvirus indican que las mismas son bastante sensibles a diversos estresores. Así, los títulos de anticuerpos a herpesvirus latente varían de forma fiable en respuesta a estresores psicosociales: es el caso especialmente del virus de Epstein Barr (EBV) y el herpesvirus simple tipo 1 (HSV-1). En diversos estudios que ponen de manifiesto disminución de la función inmune celular (como disminución de la lisis por células T, de células infectadas por EBV; alteración de la síntesis de linfocitos y la disminución de la respuesta proliferativa a diversas proteínas de EBV) se ha podido constatar también disminución de los títulos de anticuerpos de herpesvirus en respuesta al estrés.

• Tasa plasmática de inmunoglobulinas.
La vida media de las inmunoglobulinas difiere ampliamente. Así, la de la IgG es de 23-35 días mientras que la de la IgM es de 9-11. La vida media de la IgA es de 6-8 días. Según parece, la IgM no tiene relación con la ansiedad y el estrés: en un metaanálisis se ha constatado que la IgM correlaciona negativamente con el estrés; en cambio, la IgA y la IgG sí correlacionan con el estrés (Herbert, TB & Cohen, S 1993). Diversos estudios ofrecen resultados discordantes, incluso contradictorios, sobre la influencia del estrés en la tasa de inmunoglobulinas. Por ejemplo, durante exámenes académicos ha sido constatado un aumento plasmático basal de IgA, pero no de las otras dos inmunoglobulinas. Y curiosamente, en un estudio

controlado llevado a cabo con sujetos sometidos a relajación diaria se ha constatado incremento de las tres inmunoglobulinas (Green, ML et al. 1988).

• Finalmente, la tasa de interleucina 2 (IL-2) se ha encontrado disminuida durante el estrés.

C. Otras alteraciones biológicas en el estrés

En sangre

• Cromogranina A
Las catecolaminas son almacenadas en gránulos en donde forman complejos con adenosintrifosfato (ATP), dopamina-β hidroxilasa (DBH) y una proteína ácida específica, la cromogranina. Esta proteína es liberada con las catecolaminas y aunque puede estar alterada por estrés psicológico, son fundamentalmente los estresores de tipo físico o metabólico (como la hipoglucemia inducida por insulina) los que inducen su aumento.

• Enzimas: Dopamina-β hidroxilasa (DBH) en sangre.
El estrés agudo puede incrementar rápidamente sus niveles si bien, en pocos minutos, vuelve a descender; esta circunstancia y el hecho de ser regulada por otros factores la hacen poco útil como marcador de estrés.

• Receptores
El estrés puede alterar diversos receptores de células sanguíneas, como el receptor IL–2 de los linfocitos y los receptores β_2 y α_2 en plaquetas e incluso el receptor del factor de crecimiento neural (NGF) se ha encontrado aumentado en respuesta al estrés.

En orina

• Disminución del pH tras estrés.
• Disminución de 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), tras estrés. Tras relajación se han visto niveles incrementados de dicho metabolito.

En saliva

• Aumento o disminución del pH y volumen salivar.
• Aumento de la turbidez y de proteínas con el estrés, con hallazgos opuestos en la relajación.

• Aumento de la proporción K^+/Na^+.

• Disminución de la IgA salivar. En un estudio practicado durante exámenes académicos (Deinzer, R et al., 1998) se ha puesto de manifiesto una disminución de los niveles de dicha inmunoglobulina, si bien no se encontró relación entre este hallazgo y síntomas de infección del tracto respiratorio superior. No obstante, las investigaciones realizadas en este sentido han sido discordantes: así, hay descritos tanto incremento como disminución de la IgA salivar; incluso, después de relajación, se ha registrado una disminución de dicha inmunoglobulina.

• Aumento de α-amilasa. Diversos estudios han reivindicado la determinación de la α-amilasa como una medida de la actividad adrenérgica endógena. Chatterton, RT et al. (1996) llevaron a cabo en un grupo voluntarios determinaciones paralelas de amilasa salival y de catecolaminas en sangre bajo diversas situaciones de estrés: reposo, realización de un ejercicio físico, prueba de estrés mental (realización de un examen escrito) y en condiciones de frío y calor. Con el ejercicio se produjo un incremento medio de tres veces respecto de los niveles en reposo de la amilasa; la noradrenalina (NA) y la adrenalina (ADR) se incrementaron hasta cinco veces por encima de los niveles basales. El examen escrito dio lugar a un aumento paralelo de NA y de amilasa, sin variaciones significativas en los niveles de adrenalina. El frío indujo un rápido aumento de amilasa, pero no de la frecuencia cardíaca y de la temperatura corporal y el calor indujo un aumento progresivo de amilasa, frecuencia cardíaca y temperatura corporal. Los autores concluyen manifestando que la concentración de α-amilasa es un parámetro que predice los niveles de catecolaminas en plasma, en particular de NA bajo situaciones estresantes. Resultados similares son consignados por Rohleder, N et al. (2004) que resaltan además que la α-amilasa presenta un patrón circadiano más estable que el cortisol salival. Takai, N et al. (2004) evaluaron los efectos del estrés psicológico agudo en los niveles de α-amilasa de adultos jóvenes sanos. Todos los sujetos completaron la versión rasgo del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) con el fin de analizar la predisposición a la ansiedad personal y fueron sometidos a la visión de dos videos: uno, de carácter estresante, consistente en la cirugía de un transplante de córnea y otro con escenas agradables. Inmediatamente después del comienzo del video quirúrgico se produjo un incremento significativo de la amilasa que volvió a la normalidad justo después de finalizar. El cortisol se incrementó también pero en menor grado que la amilasa. La visión de la película con escenas agradables indujo un descenso de los niveles de amilasa pero no afectó a los del cortisol. Por otra parte, los niveles de amilasa pero no los del cortisol correlacionaron con el STAI. Los autores concluyen que la α-amilasa aumenta más y con mayor rapidez que el cortisol ante un estímulo estresante de carácter psicológico, sugiriendo que se trata de un mejor índice de estrés. Nater, UM et al. (2005) estudiaron, en 24 sujetos sanos, los efectos de un paradigma de estrés

psicosocial sobre los niveles de α-amilasa y cortisol en saliva así como sobre la frecuencia cardíaca mostrando diferencias significativas, en condiciones de reposo y de estrés, de los tres parámetros estudiados. Otro estudio de estos mismos autores, efectuado con 30 sujetos jóvenes sanos que fueron sometidos a pruebas de estrés de laboratorio (test matemático y una tarea de discurso en público), muestra una relación positiva entre la amilasa y el tono simpático evaluado por el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (componentes LF, HF, LF/HF), lo que sugiere que la α-amilasa refleja la reactividad catecolaminérgica (Nacer, UM et al., 2006). En resumen: la α-amilasa se perfila como un marcador fiable de estrés: primero, porque se incrementa por el estrés psicológico agudo; segundo, porque dicho aumento correlaciona con los niveles incrementados de NA; tercero, porque responde más rápidamente y de manera más sensible al estrés psicológico que el cortisol; y cuarto, porque se evalúa en la saliva, lo que constituye un método no invasivo.

III. Evaluación electrofisiológica

Consiste en el registro de la actividad eléctrica, generada en diversos procesos fisiológicos, mediante técnicas usadas normalmente en Psicofisiología y con las que se pueden estudiar las variaciones que experimentan diversos parámetros en respuesta a estímulos de carácter estresante. Algunas de ellas sólo es posible realizarlas en condiciones de reposo, pero con otras se pueden obtener registros continuos en el período de 24 horas (ECG y TA), lo que permite estudiar la repercusión de situaciones de la vida ordinaria en la actividad cardiovascular. La aplicación de estas técnicas, pues, permite determinar la activación del sistema nervioso simpático y somático en respuesta a estímulos estresantes.

Las mediciones más frecuentemente determinadas son:

A) Actividad electrodérmica (AED)
B) Actividad eléctrica muscular (electromiograma)
C) Registro de la temperatura
D) Registro de la actividad eléctrica del corazón: electrocardiograma.

A) Actividad electrodérmica

El registro de los cambios en la resistencia eléctrica de la piel y, por tanto, de la conductancia proporciona una información que correlaciona muy bien con la actividad del sistema simpático.

La actividad electrodérmica está en relación directa con la actividad de las glándulas sudoríparas y, más concretamente, de las glándulas ecrinas que cubren la superficie del cuerpo, aunque su concentración es mayor en la palma de las manos y en la planta de los pies, siendo también muy sensibles a los cambios externos. Estas glándulas constituyen la principal fuente de sudor. Se encuentran bajo el control del sistema simpático pero el transmisor liberado en las terminaciones no es la noradrenalina, como cabría esperar, sino la acetilcolina. El producto de las mismas es un ultrafiltrado del plasma que en condiciones normales se traduce por un sudor hipotónico.

Una de las principales funciones del sudor es la regulación de la temperatura: su control y la puesta en marcha de los mecanismos apropiados para ello se llevan a cabo, como sabemos, en el hipotálamo. El aumento de la sudoración se traduce por la disminución de la resistencia cutánea y por tanto de un aumento de la conductancia; la disminución de la sudoración produce todo lo contrario: aumento de la resistencia cutánea y disminución de la conductancia.

Los centros del SNC que intervienen en la actividad electrodérmica son el hipotálamo y la amígdala, estructuras básicas, como sabemos, en la respuesta al estrés.

La actividad electrodérmica ha sido uno de los índices psicofisiológicos más empleados como correlato de procesos psicológicos, como el estrés, ya que se ha relacionado con la emoción, el *arousal* y la atención. Dado que presenta un alto nivel de sensibilidad se considera que las variaciones de la actividad electrodérmica pueden ser indicativas del estado cognitivo o emocional de un sujeto. Además, es considerada como un rasgo del sujeto relativamente estable. Una de las limitaciones consiste en la presentación de habituación que es un fenómeno adaptativo que hace que un individuo sea menos responsivo ante estímulos conocidos, familiares o no significativos, si bien existen métodos para su cuantificación. En un sistema de medida que refleja la actividad autonómica por lo que resulta útil como indicador de las respuestas vegetativas ante situaciones estresantes. En la práctica su utilización está indicada en el estudio de trastornos psicofisiológicos relacionados con el estrés habiéndose utilizado, asimismo, como indicador de estados de estrés.

B) Actividad eléctrica muscular. Electromiograma

El registro de la actividad eléctrica de los músculos depende de la despolarización de unidades motoras en respuesta a la activación de las mismas por las fibras nerviosas.

Para su registro, en psicofisiología, se utilizan electrodos de superficie situados en la piel que cubre el músculo que queremos estudiar; en neurofisiología el electrodo es una aguja fina que se introduce en el mismo.

Se puede obtener un registro de cualquier músculo del organismo, pero en la práctica los más usuales son trapecios, maseteros y frontales.

C) Registro de la temperatura

Es otro parámetro que se utiliza como medida de la circulación periférica y por tanto reflejo indirecto de la actividad del sistema nervioso neurovegetativo, aumentando cuando se produce una vasodilatación y disminuyendo cuando tiene lugar la vasoconstricción.

D) Registro de la actividad eléctrica cardíaca

El ECG es una exploración fundamental para el estudio de las arritmias cardíacas, los trastornos de la conducción, síndrome de preexcitación (tipo Wolff-Parkinson-White y tipo PR corto) y la cardiopatía isquémica. Pero en el estudio del estrés tiene mayor utilidad el trazado obtenido durante períodos prolongados de la vida diaria (Monitorización ambulatoria con Holter) que el registrado en condiciones de reposo. El registro, pues, de la actividad cardíaca durante un período prolongado de tiempo, generalmente 24 h, permite observar la influencia de las situaciones estresantes comunes sobre aquella. El registro Holter es fundamental para el diagnóstico y determinación de las características de las arritmias cardíacas así como para el estudio de la isquemia miocárdica, especialmente la que cursa asintomáticamente (isquemia silente).

IV. Evaluación funcional

Se basa, fundamentalmente, en el estudio de la respuestas cardiovascular (frecuencia cardíaca, presión arterial y volumen del pulso periférico) y respiratoria (volumen corriente, frecuencia respiratoria, resistencia de las vías aéreas).

A) Respuesta cardiovascular

El sistema cardiovascular tiene como característica su gran sensibilidad a diversos estados psicológicos y conductuales.

Los parámetros más utilizados en relación con el estrés son tres: 1) Frecuencia cardíaca. 2) Presión arterial. 3) Volumen del pulso periférico.

1. Presión arterial

Es una medida básica y fundamental dentro del estudio de la respuesta cardiovascular al estrés y por tanto de diagnóstico de estrés. Los posibles mecanismos implicados en su alteración ya han sido estudiados con anterioridad. La medida de la presión arterial con los fines indicados se realiza por el método usual utilizado en clínica, es decir, por el método auscultatorio (el método ideal sería, claro está, el registro directo de la presión intraarterial). La ventaja fundamental la constituye el hecho de ser accesible a cualquier persona con un mínimo de entrenamiento y que se puede realizar en cualquier momento y lugar. Pero hay que contar con la posibilidad de mediciones inexactas ya que las determinaciones obtenidas con este método dependen, entre otros factores:

1) del grado de adiestramiento de la persona que hace la medición;
2) de la agudeza visual o auditiva del observador;
3) de la presencia, o no, de ruidos exteriores que dificultan la identificación de los sonidos de Korotkoff;
4) de la tendencia a "redondear" las cifras obtenidas ante la imposibilidad de que el aparato muestre unas medidas exactas (si la cifra obtenida se encuentra entre 8,5 y 9 dependerá del observador asignar uno u otro valor);
5) del impacto emocional que puede ejercer sobre el paciente el personal sanitario y que puede ser motivo de lecturas alteradas: es el caso de la denominada "hipertensión de la bata blanca". No son raras las discordancias entre las cifras tensionales obtenidas por el personal sanitario y un familiar del paciente en su domicilio;
6) del sexo del observador: se ha constatado que cuando la medición la realiza el hombre la cifra es más alta en la mujer; y viceversa;
7) del uso de un manguito adecuado al perímetro del brazo del paciente;
8) de la postura del paciente;
9) de la colocación precisa del manguito.

Desde hace relativamente pocos años, se pueden aplicar registros periódicos de la presión arterial mediante unidades automatizadas que permiten controlar este parámetro, en régimen ambulatorio, durante la actividad de vida cotidiana. Esto permite comprobar los efectos de diversos factores estresantes como, por ejemplo, los laborales sobre la presión arterial, así como la posible influencia de otros como pueden ser el ejercicio, la postura o el consumo de sustancias.

2. *Frecuencia cardíaca*

Es una de las funciones cardíacas más sencillas de determinar, siendo el sistema más básico la palpación del pulso o la auscultación cardíaca. Pero la técnica más utilizada para determinar la frecuencia y, al mismo tiempo, el ritmo cardíaco es el electrocardiograma. Este permite no sólo determinar el número de latidos por minuto, sino la influencia de un estímulo sobre la frecuencia y sobre el ritmo. El ritmo cardíaco normal se origina en el nodo sinusal conduciéndose a los ventrículos con un PR no superior a 0,20 segundos y con una frecuencia de descarga en reposo entre 60 y 100 por minuto. La frecuencia cardíaca no es regular sino que varía en razón a diversas influencias como pueden ser, en condiciones normales, los movimientos, la respiración o las emociones que influyen sobre el nódulo sinusal provocando descargas irregulares de sus impulsos. La arritmia sinusal respiratoria es más frecuente en adultos jóvenes y ancianos que en personas de edad madura y se caracteriza por la aceleración de la frecuencia durante la inspiración y reducción de la misma durante la espiración siendo debida a la acción del sistema parasimpático: la aceleración del ritmo se debe a la inhibición del estímulo vagal; un ritmo más lento se debe a la estimulación vagal. El patrón de actividad sinusal respiratoria se emplea para el tratamiento de la hipertensión arterial por técnicas de *biofeedback.*

También se pueden estudiar las influencias de las actividades cotidianas sobre la frecuencia y el ritmo cardíaco, además de otros parámetros, mediante la técnica de Holter. Un aspecto especialmente interesante en este sentido es el seguimiento electrocardiográfico ambulatorio de las posibles influencias del estrés mental sobre la isquemia cardíaca que, como comentamos en el capítulo correspondiente, a menudo adopta la forma de isquemia silente.

3. *Volumen del pulso periférico*

El volumen del pulso periférico es un parámetro resultante de la acción del sistema simpático sobre los vasos cutáneos periféricos, de forma que la estimulación del mismo que se sigue de vasoconstricción hace que disminuya el volumen del pulso periférico. En la práctica los cambios en el mismo se obtienen por fotopletismografía. Es, pues, otro parámetro de estudio de la influencia de estímulos del sistema simpático sobre la reactividad vascular.

Dos indicadores de la respuesta cardiovascular al estrés, como la reactividad y la recuperación deben ser tenidos en cuenta en la valoración funcional de la respuesta cardiovascular al estrés.

La medida de la reactividad cardiovascular permite relativizar la respuesta cardiovascular en función de los niveles basales del sujeto. Se considera un buen

indicador de la forma de reaccionar de cada persona ante una situación de estrés que permite, además, extrapolar la respuesta obtenida en el laboratorio a otras situaciones similares de laboratorio o de la vida real. Además de los factores moduladores de la reactividad cardiovascular, señalados en el Capítulo 14, hay que tener en cuenta el tipo de tarea o el grado de dificultad de la misma. En este sentido son las tareas de afrontamiento activo las que se consideran más indicadas para la evaluación de la reactividad ya que provocan, principalmente, una elevación de la presión arterial sistólica y de la frecuencia cardíaca, con menor elevación de la presión arterial diastólica, al activar los receptores beta-adrenérgicos. En función de la respuesta cardiovascular al estrés mental, las personas sanas han sido clasificadas en: a) reactivos cardíacos, en los que aumenta la respuesta cardíaca; b) reactivos vasculares, en los que se incrementa la resistencia periférica total; y c) bajos reactivos, sin respuesta en ambos parámetros.

La recuperación cardíaca es el período posterior a la aplicación del estímulo estresante que nos informa de hasta qué punto persisten las alteraciones psicofisiológicas inducidas por el estresor tras su finalización. En el estudio de la recuperación hay que tener en cuenta el tipo de estímulo ya que los de carácter emocional son seguidos por una recuperación más lenta que los que son de tipo cognitivo. Normalmente, la recuperación tiene lugar al cabo de uno o dos minutos de la finalización del estímulo estresante excepto los que son origen de reacciones de ira o de rabia, en que la recuperación es más lenta. Asimismo, la expresión de los sentimientos tras un estímulo emocional permite una recuperación más rápida. Otros factores como la condición física pueden modular la recuperación cardíaca.

4. Otros sistemas

Finalmente, existen otros sistemas no invasivos de estudio del estrés sobre la función cardiovascular como es la cardiografía de impedancia, técnica que proporciona información sobre el volumen sistólico, el volumen minuto y la función contráctil cardíaca.

Factores a tener en cuenta en el estudio de la respuesta cardiovascular al estrés

Tras lo expuesto con anterioridad, conviene hacer algunas consideraciones importantes: 1) Es necesario seleccionar suficiente número de medidas de respuesta cardiovascular ya que las variaciones en cualquiera de los componentes del sistema afectan a los demás componentes del mismo; por ejemplo, un incremento de la presión arterial conduce, a través del reflejo barorreceptor, a una retro-alimentación de los centros de control cardiovasculares para reducir la fuerza

de contracción cardíaca y relajar los vasos sanguíneos con el fin de que la presión arterial retorne a sus valores normales. Si en estas condiciones se obtiene un solo parámetro fisiológico como indicador de estrés, la información será errónea. 2) Otro aspecto que hay que tener en cuenta, en la respuesta cardiovascular, es lo que se denomina especificidad situacional, según la cual situaciones con diferentes exigencias conductuales o psicológicas producen patrones diferentes de respuestas fisiológicas. Así, se ha sugerido que las respuestas cardiovasculares varían según se trate de una emoción negativa o positiva aunque estas diferencias son a menudo sutiles y difícilmente detectables. 3) También existe evidencia de la variabilidad de la respuesta cardiovascular en individuos expuestos a los mismos estímulos y que esas diferencias individuales se mantienen relativamente estables a lo largo del tiempo.

En resumen, la aplicación de las diversas mediciones expuestas nos puede informar acerca de la reactividad cardiovascular al estrés tanto en condiciones de reposo como de seguimiento ambulatorio. En una primera aproximación, se supone que los cambios observados en reposo corresponden a los que se presentan en la vida cotidiana.

B) Respuesta respiratoria

Los parámetros respiratorios objeto de estudio son:

- volumen corriente o volumen de aire inspiratorio y espiratorio
- frecuencia respiratoria: ciclos respiratorios por minuto
- volumen minuto o ventilación total: volumen corriente por frecuencia
- resistencia de la vía aérea: sensible a la influencia del sistema nervioso parasimpático (cuya activación da lugar a constricción del músculo liso bronquial y aumento de la resistencia periférica)
- presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2).

Todos estos parámetros se pueden obtener en clínica por espirometría simple (volumen corriente, frecuencia respiratoria) o por pletismografía (resistencia de la vía aérea). Los psicofisiólogos utilizan otros métodos como el pneumógrafo, dispositivo que se coloca en el pecho o abdomen y que es sensible a los cambios de presión provocados por los movimientos respiratorios.

CAPÍTULO 33

REPERCUSIONES GLOBALES DEL ESTRÉS

En líneas generales las consecuencias del estrés afectan, en primer lugar, al sujeto que lo padece. Pero, también, es normal que repercuta en las personas del entorno más próximo: familia, amigos, compañeros de trabajo. Inicialmente es una repercusión de tipo emocional: si una persona sufre, familiares, amigos, etc. que forman parte de su círculo afectivo también sufrirán. Según la evolución y las posibles complicaciones que genere la situación pueden producirse posteriormente otros tipos de complicaciones: por ejemplo si la persona afectada de estrés inicia o aumenta significativamente la ingesta de alcohol, se pueden generar otro tipo de problemas de mayor entidad dentro del entorno afectivo y socio-laboral del paciente. El ámbito laboral es un lugar donde la repercusión del estrés adquiere unas connotaciones especialmente características ya que incide tanto a nivel interpersonal como de la organización.

A continuación se expone una relación de posibles consecuencias negativas del estrés, muchas de las cuales van más allá de las manifestaciones propiamente orgánicas o psíquicas ya comentadas, y que pueden ponerse de manifiesto durante el seguimiento de personas que viven y padecen situaciones estresantes. Ya se ha indicado que las repercusiones del estrés pueden extenderse más allá del ámbito particular donde se origina la situación de carácter estresante; es decir, una situación estresante laboral repercutirá en primer lugar en la persona y en todo el entorno de trabajo de la misma, pero también pueden verse afectados el entorno familiar y/o social del individuo puesto que el mismo transmitirá su estado de ánimo y sus problemas a los familiares y/o amigos más cercanos. Lo mismo puede decirse de situaciones conflictivas que sucedan en el ámbito de la familia, que inevitablemente tendrán su repercusión en el ámbito laboral. A efectos puramente descriptivos hacemos la separación, respecto a las consecuencias del estrés, entre los cuatro entornos básicos que han sido considerados en este texto.

I. Repercusiones en el ámbito individual o personal

Son las que afectan al propio individuo y que pueden suponer para el mismo un daño integral en su persona. Las manifestaciones pueden ser:

- Trastornos somáticos

- Trastornos psíquicos

- Incremento en el consumo de medicamentos psicotropos (hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, antidepresivos) y otros (analgésicos, etc.).

- Consecuencias de determinados comportamientos:

  – Alimentario: obesidad, con la correspondiente repercusión metabólica, cardíaca, articular, apnea del sueño, etc.
  – Anorexia con pérdida de peso (con posible anemia, sobre todo en mujeres, etc.).
  – Ingesta de alcohol: repercusión orgánica y psíquica.
  – Tabaco: repercusión pulmonar y cardiovascular.

- Riesgos por automedicación.

- Posibles efectos secundarios de la medicación prescrita para el tratamiento de algunos síntomas o enfermedades.

- Mayor riesgo de accidentabilidad (laboral, de tráfico o doméstico) por disminución de la atención o por conductas temerarias con menosprecio del peligro (p.ej. conducción arriesgada, hacer caso omiso de medidas de protección en el trabajo o de las señales de tráfico, etc.).

- Otras:

  – Entrar en conflicto con "uno mismo", cuestionándose las propias ideas, pensamientos, trayectoria en la vida, pudiendo experimentar sentimientos negativos hacia sí mismo (autoinculpación) con incremento de la ansiedad/angustia.
  – "Resucitar" o hacer de nuevo presentes situaciones conflictivas pasadas, "no resueltas", que en el contexto de una situación de tensión o estrés aumentan los efectos del mismo.
  – Cuestionarse creencias religiosas que hasta entonces se creían bien afianzadas, pudiendo llegar al alejamiento total.

– Sentimiento de infelicidad, amargura, pérdida de sentido de la vida.
– Abandono de uno mismo en todos los sentidos. Posibilidad de retrasar consultas médicas por enfermedad.
– Pérdida de aficiones. Aislamiento.

II. Repercusiones en el ámbito familiar

• Problemas en la relación de pareja: deterioro afectivo, sexual. Riesgo de ruptura. Especialmente en relación con el alcohol, ludopatía u otras adicciones.

• Problemas con los hijos: deterioro de la relación con ellos; efecto negativo en su educación, en los estudios y en el control de las relaciones sociales de los mismos.

• Deterioro económico del ámbito familiar.

• Deterioro o pérdida de relaciones humanas con otros familiares (padres, hermanos, etc).

• Repercusión global en la unidad familiar.

III. Repercusiones de tipo laboral

• Alteraciones en el ritmo horario de la jornada laboral, como llegar tarde o generar situaciones para ausentarse del trabajo antes de la hora normal de salida.

• Parar poco tiempo en el puesto de trabajo.

• Absentismo frecuente por cortos períodos de tiempo.

• Absentismo laboral por largos períodos de tiempo.

• Baja laboral, por enfermedad, prolongada más allá de lo estrictamente necesario, muchas veces en relación con las conductas de enfermedad.

• Repercusión en los compañeros del absentismo, por tener que hacerse cargo de las tareas del compañero ausente.

• Deterioro de las relaciones con los jefes y compañeros por:

– Menor paciencia en el trato con los compañeros y jefes.
– Discusiones más frecuentes con los mismos.
– Malos modos en las relaciones humanas.
– Presionar más de lo habitual a los subordinados en la realización de las tareas.

• Irritabilidad y quejas frecuentes hacia los jefes, compañeros, sistema de organización del trabajo, etc.

• Reclamar mayor atención de los compañeros hacia uno mismo al estar continuamente haciéndoles partícipes a los mismos de nuestro estado de ánimo o situación conflictiva.

• Disminución del rendimiento en el trabajo con retraso de las tareas habituales.

• Menor cuidado con los objetos materiales del lugar de trabajo (p. ej. mobiliario, etc.).

• Indiferencia ante los resultados del trabajo.

• Pérdida de la identificación en los objetivos de la empresa u organización.

• Mayor riesgo de accidentabilidad laboral.

• Necesidad de cambio de puesto de trabajo.

• Necesidad de cambio de Centro de Trabajo.

IV. Repercusiones en el ámbito social

• Menor interés por la participación en actividades sociales.

• Deterioro o ruptura de las relaciones sociales con amigos, vecinos...

• Disminución o pérdida del compromiso con las normas de la sociedad (menor colaboración ciudadana).

• Riesgo incrementado de accidentes de tráfico, bien por efecto de las respuestas emocionales o cognitivas o por determinados comportamientos, como aumento de la ingesta de alcohol.

- Repercusión en el Sistema Sanitario por incremento de las consultas médicas, con sobrecarga de los Servicios de Atención Primaria, Especialidades y Servicios Hospitalarios sobre todo de Urgencias.

- Repercusión económica en el Sistema Sanitario debido a:

  – Métodos diagnósticos usados para el diagnóstico diferencial de los síntomas somáticos.
  – Trastornos somáticos.
  – Tratamientos médicos de las anteriores condiciones.
  – Tratamientos de los problemas derivados de las conductas alteradas: obesidad, alcohol, tabaco, etc, ya sean de tipo médico o quirúrgico.
  – Ingresos hospitalarios.
  – Gasto farmacéutico.

CAPÍTULO 34

TERAPÉUTICA DEL ESTRÉS

El abordaje terapéutico del estrés se puede llevar a cabo bajo dos perspectivas fundamentales: psicológica y médica.

I. Tratamiento desde el punto de vista psicológico

Desde el punto de vista psicológico, el tratamiento del estrés puede ser abordado bajo cuatro aspectos: corporal, cognitivo, del comportamiento y afectivo. Únicamente haremos unas breves consideraciones de los tres primeros.

1. Terapia corporal

Los medios utilizados en este contexto tratan de antagonizar las reacciones fisiológicas del estrés. Las más utilizadas son las técnicas de relajación (relajación muscular progresiva, entrenamiento autógeno de Schultz y técnicas afines al mismo, como la meditación trascendente, el yoga y el budismo-zen) y el *biofeedback.*

A. Técnicas de relajación

La relajación es un estado psicofisiológico de hipoactivación que contrarresta los efectos perniciosos de la excesiva tensión o activación, provocando en el organismo una gran variedad de efectos: 1) disminución de la frecuencia y de la fuerza de contracción cardíaca; 2) aumento de vasodilatación arterial con el consiguiente aumento del riego periférico y de la oxigenación celular; 3) aumento

de la amplitud respiratoria y regularización del ritmo; 4) disminución de la actividad simpática; 5) disminución de la secreción de adrenalina y noradrenalina por las suprarrenales; 6) disminución del consumo de oxígeno; 7) disminución del colesterol y los ácidos grasos en plasma; 8) aumento de leucocitos y mejora del sistema inmunológico; 9) cambios percibidos de carácter subjetivo en los niveles de tensión y ansiedad, y sensación de tranquilidad.

Partiendo de las conexiones aferentes y eferentes del sistema límbico (del que depende en gran parte el control de activación del organismo, sobre todo del hipotálamo) con neocórtex y músculos, las aferencias sensoriales de los músculos y neocorticales pueden influir en la activación del sistema límbico y por ello en la activación simpática y cortical.

Las técnicas de relajación se basan en la utilización de medios que tratan de antagonizar las reacciones fisiológicas al estrés. Tienen como objetivo adiestrar a la persona en el control de su propia activación sin que sean necesarios procedimientos externos.

Estas técnicas pueden actuar, pues, por uno de los siguientes mecanismos o por los dos a la vez:

1) Reduciendo los estímulos propioceptivos que, provenientes de los músculos, llegan al hipotálamo. Este efecto se consigue reduciendo el tono muscular o la actividad del organismo.
2) Disminuyendo las señales provenientes de las zonas corticales como sucede cuando se restringe la atención o la recepción de estímulos sensoriales exteroceptivos.

Los efectos positivos de estas técnicas implican, pues, una serie de respuestas fisiológicas como reducción de los ritmos respiratorio y cardíaco, del consumo de oxígeno, de la tensión arterial, del flujo sanguíneo visceral en provecho del flujo muscular y reducción de la tensión muscular, aunque también conllevan un efecto positivo sobre el estado de ánimo. En el control de algunas alteraciones por estrés, como la hipertensión arterial, estas técnicas han mostrado su utilidad.

Algunos métodos de relajación son:

• Relajación muscular progresiva: técnica neurofisiológica basada en la contracción y relajación muscular, siguiendo un orden riguroso para los diferentes músculos. Se aprende a identificar las sensaciones provenientes de los músculos en tensión y a poner en marcha las capacidades aprendidas para reducirlas. El objetivo final es que el cuerpo perciba de forma instantánea

cualquier señal de tensión innecesaria y la reducción autonómica del nivel de activación. Consiste en la realización continuada de ejercicios de contracción y relajación de forma alternativa y sistemática de diferentes músculos estriados, contrastando de esta manera las sensaciones experimentadas en tensión y relajación. Posteriormente los ejercicios se centran en la relajación de forma que se va adquiriendo progresivamente la capacidad de relajación profunda por evocación que se puede conseguir más rápidamente al añadir un estímulo, por ejemplo, de tipo verbal. La relajación muscular produce, por un lado, disminución del nivel de excitabilidad simpática mediada por el hipotálamo y, por otro, mediante la reducción de la influencia hipotalámica sobre la corteza, una disminución de la excitabilidad del córtex cerebral.

- Entrenamiento autógeno de Schultz. Consiste en un conjunto de seis ejercicios estándar centrados sobre el sistema neuromuscular (sensación de pesadez) y el vasomotor (sensación de calor) y siete ejercicios de meditación centrados sobre las funciones mentales. Posteriormente se llevan a cabo ejercicios de repetición mental de fórmulas verbales que sirven para reducir los estímulos propios y exteroceptivos, con lo que se adquiere la habilidad para conseguir un estado de concentración pasiva. En sesiones bisemanales y con la práctica cotidiana realizada por el sujeto en su domicilio al cabo de unos meses se adquiere la capacidad de relajación.

- Meditación trascendente, yoga y budismo-zen. Son técnicas afines al entrenamiento autógeno. Diversos estudios han permitido comprobar que durante la meditación se producen en el organismo determinados cambios: a) de tipo metabólico, consistentes en la disminución de la concentración de lactato, indicativo de metabolismo anaerobio; b) circulatorios, como disminución de la frecuencia cardíaca; y c) respiratorios, como disminución de la frecuencia respiratoria.

B. Biofeedback

Consiste en un conjunto de procedimientos técnicos que, mediante la utilización de unos sensores situados externamente, proporcionan al organismo información inmediata acerca de determinados parámetros fisiológicos corporales, como temperatura, actividad electrodérmica, etc., y de los que normalmente no somos conscientes. Tienen como finalidad someterlas a control voluntario. En definitiva, se trata del registro cuantitativo de una determinada variable fisiológica para tratar de modificarla.

Los parámetros o funciones fisiológicas son monitorizados, siendo necesario que técnicamente posean la suficiente sensibilidad para que puedan detectar los cambios que se producen en cada momento; esta actividad monitorizada se transforma en señales auditivas o visuales que son percibidas por la persona que las emite al mismo tiempo que se producen, lo cual le permite conocer en todo momento cómo se desarrolla esa actividad. Así aprende a modularlas de forma fisiológica y adaptativa frente a una situación de estrés.

En la actualidad esta técnica se aplica en el tratamiento de numerosas afecciones. A título de ejemplo, sólo citaremos algunos de los trastornos en que esta técnica ha demostrado su utilidad, así como las señales que son registradas.

- ansiedad: AED, EMG frontal, EEG y frecuencia cardíaca;
- depresión: tasa cardíaca;
- arrítmias: tasa cardíaca;
- cefalea tensional: EMG de los músculos frontal y trapecio;
- dolor de espalda: EMG;
- bruxismo: EMG del masetero y del temporal;
- asma: resistencia de la vía aérea, EMG frontal y volumen espiratorio;
- hipertensión arterial: tasa cardíaca y patrón de arrítmia sinusal respiratoria.

Finalmente, cabe citar únicamente otras técnicas de relajación como son las de inspiración analítica, con dos métodos en este sentido: método de Ajuriaguerra y relajación a inducciones verbales de Sapir.

2. Terapia cognitiva

Constituye un amplio conjunto de técnicas que tienen en común algunos supuestos:

1. Existencia de una interacción entre pensamiento, emoción y conducta observable.
2. Lo que se siente, es decir, las emociones, y lo que se hace, es decir, la conducta observable, son determinados de manera muy significativa por los pensamientos. De esta forma, la manera como una persona percibe e interpreta una situación definida determina su comportamiento y su sentir más que la situación en sí misma.
3. Los problemas psicopatológicos están determinados en gran parte por pensamientos disfuncionales.
4. Los pensamientos disfuncionales pueden modificarse directamente, lo que se puede traducir por emociones y comportamientos más adaptativos.

Las terapias cognitivas utilizan estrategias y procedimientos para la modificación o terapia de conducta. La terapia conductual es de elección en trastornos obsesivocompulsivos, trastornos de angustia/agorafobia, fobias específicas y social y PTSD.

La terapia cognitiva comprende tres grandes grupos:

A. Terapia de reestructuración cognitiva, que está destinada a sustituir pensamientos de carácter irracional o que están distorsionados por otros más racionales.

B. Terapia de habilidades de afrontamiento de situaciones, destinadas al aprendizaje de habilidades para el manejo de situaciones estresantes.

C. Terapia de solución de problemas.

A. Terapia de reestructuración cognitiva

Destaca la terapia cognitiva de Beck, que consiste en la combinación integrada de técnicas cognitivas y conductuales. Se basa en la teoría psicopatológica de Beck, según la cual en los trastornos emocionales existe una distorsión sistematica en el procesamiento de la información que lleva a los pacientes a experimentar pensamientos voluntarios y automáticos negativos: a) en el caso de la depresión son valorados excesivamente los eventos negativos de la vida. Éstos son considerados frecuentes e irreversibles originando pensamientos negativos relacionados con una visión negativa del propio yo, de la propia experiencia y del futuro; b) en el caso de la ansiedad, es valorado excesivamente el grado de peligro asociado a las situaciones, infravalorándose la propia capacidad para enfrentarse a la misma, originando pensamientos negativos constituidos por preocupaciones y expectativas de carácter catastrófico.

La distorsión del procesamiento de la información es provocado por la interacción de tres factores: 1) actitudes disfuncionales del individuo sobre el significado de ciertas experiencias que condicionan la propia realidad, 2) una sobrevaloración subjetiva de la importancia de esas experiencias y 3) un suceso estresante que es valorado como importante y que incide directamente en las actitudes disfuncionales del sujeto.

Estas técnicas utilizan, pues, la propia experiencia del individuo que es modificada a través de técnicas conductuales.

B. Terapia de habilidades de afrontamiento

Tienen como misión enseñar a los individuos a manejar las situaciones de estrés. Uno de los procedimientos que se ha mostrado más útil en este sentido es el "Entrenamiento en la inoculación al estrés". Esta técnica se desarrolla en tres fases: 1) Al paciente se le explica en qué consiste el estrés, cómo le afecta, cuáles son las respuestas inadecuadas del paciente y cuáles son las posibles consecuencias que pueden derivarse de su forma de enfrentarse a las situaciones estresantes. En definitiva, se trata de examinar y hacer consciente al individuo de los pensamientos que surgen en las situaciones de estrés. 2) En un segundo momento se enseña y entrena al paciente con técnicas de terapia de conducta sobre las conductas deficitarias detectadas en la fase anterior provenientes bien de la interpretación de las situaciones bien del déficit en las habilidades de enfrentamiento. En definitiva, se trata de eliminar pensamientos negativos que interfieren en la adecuada interpretación de las situaciones; al paciente se le proponen otros pensamientos y otras actitudes nuevas para afrontar las situaciones estresantes. 3) Finalmente, el paciente deberá poner en práctica las estrategias aprendidas para poder valorar su desarrollo; es decir, los nuevos pensamientos son desarrollados en situaciones reales. De esta forma, se va logrando la mejoría en el tratamiento de la información relacionada con la situación estresante, lo que aumenta las posibilidades de que el sujeto pueda hacer frente a la misma.

El entrenamiento en inoculación al estrés se basa en el modelo transaccional de Lázarus según el cual la respuesta de estrés aparece cuando la persona, al hacer la valoración cognitiva de la situación –demandas de la situación y propios recursos para hacerle frente–, entiende que tales demandas serán difíciles de satisfacer; es decir, la respuesta de estrés ante una situación dada depende de la interpretación de la misma y de la valoración de los propios recursos. Esto explica que una misma situación estresante pueda originar respuesta de estrés en unos sujetos y en otros no.

Entre las indicaciones de este procedimiento terapéutico figuran: a) pacientes con PTSD, con los que se obtienen resultados positivos a largo plazo en más del 50% de los casos; b) diversos trastornos de ansiedad como crisis de angustia, fobias (social y específica); c) profesionales sometidos a estrés importante con riesgo de *burnout* como, por ejemplo, personal sanitario, policías o personal docente.

C. Terapia de solución de problemas

Es una técnica de afrontamiento en la que a través de un proceso cognitivo-afectivo-conductual el sujeto encuentra los medios efectivos para enfrentarse con los problemas o situaciones propias de su vida normal. Se trata, en definitiva, de que el sujeto ponga en marcha una respuesta de afrontamiento ante una situación conflictiva que le ayude a

solucionarla y le motive para enfrentarse a otras situaciones, aumentando la confianza en sí mismo y en su propia capacidad para resolver problemas. Esta técnica incluye cinco fases sucesivas que son: orientación dirigida al problema, definición y formulación del problema, generación de alternativas, toma de decisiones y, finalmente, llevar a cabo la solución del problema, con su correspondiente verificación.

3. Terapia de modificación del comportamiento

Va dirigida esencialmente a los comportamientos de tipo A.

Dos aspectos hay que considerar en este sentido:

1. Gestión del tiempo, dedicando un espacio para el descanso físico y promover algún tipo de actividad extralaboral.
2. Afirmación de uno mismo: la terapia de afirmación de uno mismo depende de la evaluación precisa de las dificultades que prevalecen en el sujeto en una situación de estrés.

II. Tratamiento médico

Desde una perspectiva general, hay que tener en cuenta dos aspectos importantes que pueden modular los efectos negativos del estrés; son los relativos a una adecuada alimentación y la realización de ejercicio físico de forma regular.

A. Alimentación

La alimentación durante situaciones estresantes abarca dos aspectos básicos:

1. Evitar determinados alimentos en cuya composición entran a formar parte determinados elementos que de alguna manera remedan la respuesta de estrés o, cuando menos, coadyuvan a la misma, como es el caso de determinadas aminas como la tiramina, la histamina o la dopamina presentes en quesos, especialmente los fermentados, embutidos y fiambres, plátanos, yogurt, conservas (arenques, patés), hígado, carne de caza, concentrados de carne, frutos secos, chocolate e higos, entre otros. La cafeína y el alcohol (especialmente el vino tinto) pueden tener una influencia negativa en este sentido. En lo que respecta a la cafeína, diversos estudios de laboratorio han puesto de manifiesto que cuando se administra en situaciones de estrés se refuerzan las respuestas cardiovascular y del eje HPA. Así, Goldstein, IB y Shapiro, D (1987) analizaron los efectos de la administración de cafeína sola o asociada con un test de

estrés mental a hipertensos tratados con diuréticos, mostrando que, en el primer caso, la tensión arterial sistólica (TAS), la tensión arterial diastólica (TAD) y la frecuencia cardíaca resultaron incrementadas. Resultados similares ofrecen las investigaciones llevadas a cabo por Lovallo, WR (1989, 1991) con grupos de sujetos con bajo y alto riesgo de hipertensión (valorado por los antecedentes familiares positivos o negativos en este sentido y por las cifras tensionales obtenidas en reposo), si bien la respuesta de la presión arterial fue superior en los sujetos con alto riesgo de hipertensión. Por otra parte, Alabsi, M et al. (1998) estudiaron en varones con alto y bajo riesgo de hipertensión, la respuesta del eje HPA a dosis dietéticas de cafeína equivalentes a 23 tazas. Se analizaron el ACTH y el cortisol plasmáticos en condiciones de reposo y en respuesta a la aplicación de cuatro sesiones de 60 minutos de duración de un estresor mental (prueba aritmética) y una tarea psicomotora (tiempo de reacción), en distintos días. Las tareas indicadas produjeron mayor incremento de ACTH y cortisol en los hombres con alto riesgo que en los de bajo riesgo. La cafeína, en administración única, produjo aumento de las hormonas en los dos grupos si bien la respuesta fue más inmediata en el grupo de alto riesgo. La administración de cafeína y las tareas estresantes produjo un aumento significativo de ACTH y cortisol en ambos grupos, con elevación más persistente en el grupo de alto riesgo; así mismo, este grupo presentó mayor elevación de ACTH y cortisol después de la prueba. Estos datos muestran los efectos combinados del estrés y de la cafeína en las hormonas de estrés y demuestran un mayor efecto de los corticoides en los hombres propensos a hipertensión, lo que implica la recomendación de un uso prudente de estimulantes como la cafeína especialmente en los períodos de estrés y, sobre todo, en las personas con riesgo de hipertensión.

2. Propiciar la ingesta de alimentos ricos en sustancias antioxidantes como las vitaminas C, E y los beta-carotenos y vitaminas B6, B12 y folatos:

2.1. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) de procedencia metabólica o ambiental pueden lesionar las estructuras bioquímicas vitales. Estudios epidemiológicos han indicado que existe una correlación inversa entre el riesgo selectivo de cardiopatía coronaria (CC) y la ingesta calculada y niveles plasmáticos de los principales antioxidantes procedentes de la dieta como son la vitamina C (principal sustancia eliminadora de ROS soluble en compartimentos acuosos) y la vitamina E (protector de la peroxidación lipídica). Las correlaciones de estos antioxidantes son independientes de los factores clásicos de CC como la hipertensión arterial o el aumento de colesterol. Partiendo de la base de que el estrés psicosocial aumenta el estrés oxidativo, algunos investigadores (Schneider, RH et al., 1998) han estudiado los efectos de la reducción de estrés, aplicando un programa de meditación trascendental sobre los niveles de peróxidos lipídicos en adultos. Así, en un estudio piloto con un total de 41 sujetos sanos de edades comprendidas entre los 56 y 74 años, de los que dieciocho siguieron un programa de larga duración de meditación trascendente y veintitrés no, constituyendo pues el

grupo de control, se llevaron a cabo determinaciones de peróxidos lipídicos y una vez realizadas las oportunas correcciones respecto al consumo de tabaco, ingesta de grasa o suplementos de vitaminas, se puso de manifiesto la existencia de niveles significativamente más bajos de peróxidos en el grupo de meditación trascendente. Estos resultados preliminares, si bien son sugerentes, precisan de más estudios prospectivos controlados para determinar si los efectos consignados son consecuencia de la terapia de relajación o de modificaciones del estilo de vida.

Otras investigaciones han puesto de manifiesto que la vitamina E es el antioxidante más eficaz, si bien su combinación con la vitamina C puede resultar más efectiva, ya que ambas interactúan de forma sinérgica en compartimentos diferentes. Por otra parte, la reutilización de la vitamina E depende de la vitamina C. La deficiencia combinada de ambas vitaminas puede incrementar el riesgo de CC de forma aditiva.

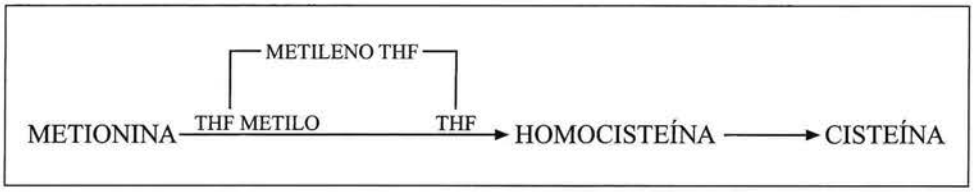


FIGURA 34.1.

2.2. La elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular (como ya indicamos al tratar el tema "Aterosclerosis y estrés") y de enfermedad de Alzheimer (Seshari, S, 2006). La homocisteína es un metabolito de la metionina, constituyendo una molécula clave en el ciclo de las reacciones de trasferencia de grupos metilo (Figura 34.1). El ciclo metabólico de la homocisteína y sus niveles intra- y extracelulares son regulados por diversas vitaminas del grupo B, como la B6, la B12 y, así mismo, por el ácido fólico. El metabolismo de la homocisteína está estrechamente relacionado con el metabolismo del folato de forma que los niveles de homocisteína plasmática muestran una relación inversa con los niveles de folato de la dieta. Una dieta pobre en las vitaminas señaladas y en ácido fólico, pues, puede asociarse a un mayor riesgo cardiovascular. De ahí que sea recomendable una dieta rica en ácido fólico como las acelgas, las espinacas, el repollo, las coles, las naranjas y los garbanzos.

2.3. Algunos autores sugieren el empleo de altas dosis de piridoxina como estrategia antiestrés. La piridoxina, junto con el piridoxal y la piridoxamina, integra lo que conocemos como vitamina B6. La forma activa de estas sustancias son el piridoxal-5-fosfato y la piridoxamina-5-fosfato. La piridoxina interviene en las reacciones de transaminación, descarboxilación y transulfuración de aminoácidos, teniendo, de esta manera, una destacada participación en la

síntesis del GABA; además, entre otras acciones, interviene en la síntesis de serotonina (como cofactor de la hidroxitriptófano-descarboxilasa), en la conversión de triptófano en niacina y en la desulfuración de homocisteína. En roedores, la deficiencia de piridoxina conduce a un incremento del flujo simpático e hipertensión; de forma recíproca, los suplementos de piridoxina hacen descender los niveles de presión arterial en diversos modelos animales de hipertensión. Por otro lado, niveles fisiológicos de piridoxal fosfato parecen actuar en la regulación de los receptores de glucocorticoides. En base a lo anterior, McCarty, MF (2000) sugiere la posibilidad de que altas dosis de piridoxina, a través del aumento de piridoxal fosfato, tengan un impacto favorable sobre estados disfóricos, disminuyan el rendimiento del sistema simpático y atenúen el impacto fisiológico de los corticoides; además, la reducción de los niveles de homocisteína tendrían un efecto beneficioso desde el punto de vista cardiovascular.

Un estudio reciente de Steptoe, A et al. (2006) muestra que el consumo diario de té puede resultar beneficioso para la salud al contribuir a la recuperación del estrés. Los autores administraron a un grupo de voluntarios un placebo y a otro una infusión de té durante seis semanas, transcurridas las cuales fueron sometidos a dos tareas estresantes con determinación de parámetros cardiovasculares (frecuencia cardíaca y presión arterial), niveles de cortisol, activación plaquetaria (evaluada por citometría de flujo) y valoración subjetiva de estrés. Las tareas estresantes indujeron aumentos sustanciales de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y de la valoración subjetivo de estrés en ambos grupos pero sin que se pudieran constatar diferencias entre ambos. Sin embargo, en el grupo del té, y respecto al grupo de placebo, la activación de las plaquetas fue menor en condiciones basales y post-estrés, los niveles de cortisol post-estrés fueron, asimismo, inferiores y la relajación subjetiva post-estrés se mostró, por el contrario, superior. Estos datos ponen de manifiesto que el consumo de té reduce el cortisol y la activación plaquetaria post-estrés y produce una sensación subjetiva de mayor relajación.

B. Ejercicio físico

Es de sobra conocido que la realización de algún tipo de actividad física practicada con regularidad tiene un efecto neutralizante del estrés. El ejercicio es indudable que mejora el bienestar personal tanto físico como psíquico, como consecuencia de la liberación de endorfinas: a) La atención se centra en un objetivo distinto al que origina el estrés permitiendo de alguna manera recuperar tanto el equilibrio psíquico como el emocional que se ve alterado en las situaciones de estrés. b) Permite el catabolismo de determinados productos (glucosa, colesterol,

triglicéridos) que se originan en la respuesta de estrés. c) Permite un mejor rendimiento de los sistemas cardiovascular y respiratorio. Una precaución importante a tener en cuenta es que el ejercicio que se realice no deberá tener carácter de competición, ya que éste supone a su vez un motivo de estrés para el individuo.

Estudios recientes, usando modelos animales, han permitido entender las bases neurobiológicas de los beneficios generados por el ejercicio. Éste estimula la neurogénesis, incrementa los niveles de BDNF y otros factores de crecimiento, aumenta la resistencia a injurias cerebrales y mejora el aprendizaje y el rendimiento mental. Recientes estudios utilizan el ejercicio y la actividad física como complemento de los tratamientos antidepresivos con psicofármacos y los resultados preliminares alientan la utilización de este recurso para mejorar por medios simples la salud neuronal y la promoción de la plasticidad cerebral.

Los beneficios del BDNF en el cerebro derivan de ciertas características que presenta dicho factor, como son:

A) El BDNF es transportado de forma retrógrada y anterógrada a las sinapsis donde potencia la transmisión sináptica, participa en la transcripción génica, modifica la morfología sináptica e incrementa la resistencia neuronal. Tanto el mRNA como los niveles de BDNF aumentan de una manera que es dependiente de la actividad.
B) El BDNF liberado se fija a su receptor TrkB y, a nivel presináptico, modifica la liberación del neurotransmisor mientras que, a nivel postsináptico, modifica la sensibilidad postsináptica al incrementar la sensibilidad del receptor NMDA.

(*El BDNF mejora la supervivencia de las neuronas del "septum", del cuerpo estriado y del hipocampo, tanto "in vivo" como "in vitro", protege al cerebro de la isquemia, influye de manera importante en la transmisión sináptica de las neuronas del hipocampo y protege a las neuronas glutamatérgicas, células nerviosas que relacionan entre sí las regiones cognitiva, sensorial y motriz del cerebro. De la misma manera, las lesiones del sistema nervioso periférico pueden regenerarse gracias al BDNF*).

En la rata, la expresión de mRNA de BDNF en el giro dentado, en las regiones CA1 y CA3 y en la corteza cerebral es mayor en los animales que realizan ejercicio físico voluntario durante siete días que en animales sedentarios. Los niveles de BDNF correlacionan con la distancia recorrida por el animal durante la noche (promedio de catorce días) y así, con distancias de 2 a 4 km por noche, los niveles de BDNF fueron de 300 pg/mL, mientras que aquellos animales que recorrieron de 1 a 2 km tuvieron de 100 a 180 pg/mL.

En las mujeres los beneficios del ejercicio parecen estar relacionados con la presencia de estrógenos. Estudios experimentales con ratas han permitido evidenciar que tras la deprivación durante dos meses de estrógenos, el ejercicio no logró incrementar el contenido de BDNF del hipocampo. Asimismo, cuando el ejercicio se combinó con tratamiento de reemplazo estrogénico a largo plazo, los niveles de BDNF aumentaron más que la aplicación única de estrógenos. Esto permite deducir que en las mujeres es precisa la presencia de estrógenos para que el ejercicio físico produzca efectos sobre el sobre el BDNF. Además, en los animales los estrógenos reestablecen a niveles normales la actividad física.

En conclusión, el ejercicio, en particular el correr, aumenta los niveles de ciertos factores tróficos, principalmente el BDNF en el hipocampo, y este aumento conduce a la expresión diferencial de ciertos genes relacionados con la actividad neuronal, la estructura sináptica y la plasticidad neuronal. De esta forma quedarían contrarrestados los efectos del estrés y de los glucocorticoides. (El estrés y los corticosteroides disminuyen la disponibilidad de BDNF en el hipocampo y este efecto es contrarrestado en los animales por el ejercicio voluntario). También aumenta la síntesis de glutamato (el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso y disminuye el GABA (el principal neurotransmisor inhibitorio).

C. Tratamiento Farmacológico

En líneas generales, el tratamiento propiamente médico, va dirigido a los trastornos psíquicos y/o somáticos producidos por el estrés, mediante la utilización de determinados fármacos. Respecto a los primeros, los grupos terapéuticos de elección en el tratamiento del estrés son ansiolíticos y antidepresivos. Hay que tener presente que, exista o no patología orgánica por estrés, siempre vamos a encontrar manifestaciones psíquicas, en mayor o menor grado, que pueden requerir un soporte medicamentoso inicial, mientras se evalúa en profundidad la situación y se determina la oportunidad de otros tipos de tratamiento, medicamentosos o no. Por ello, sólo vamos a considerar los fármacos ansiolíticos y antidepresivos.

1. Fármacos ansiolíticos

Se consideran como tales los que alivian o suprimen la ansiedad sin producir sedación o sueño. Este concepto sólo es aplicable, de forma íntegra y estricta, a los ansiolíticos como la buspirona ya que las benzodiacepinas, a dosis altas, producen sedación y sueño.

Las sustancias con efecto ansiolítico pertenecen básicamente a tres grupos principales:

1.1. Grupo que comprende las benzodiacepinas, barbitúricos y meprobamato, caracterizados por presentar también efecto sedante-hipnótico.
1.2. Grupo de las azaspirodecanodionas, que carecen de efectos hipnóticos, miorrelajantes y anticonvulsivantes.
1.3. Grupo heterogéneo que, además de acción ansiolítica, tiene efectos sobre el sistema nervioso vegetativo.

1.1. Benzodiacepinas (BZD)

Son fármacos que, desde el punto de vista estructural, tienen un núcleo químico común constituido por tres anillos: dos bencénicos y otro heptagonal con dos átomos de N en posición 1-4 ó 1-5. En posición 7 todos tienen un radical de Cl^- o de NO_2; finalmente, radicales en posición 1, 2 y 3 terminan por conformar el conjunto de las benzodiacepinas.

Las acciones farmacológicas de estas sustancias son: a) acción ansiolítica; b) acción sedante; c) acción hipnótica; d) acción anticonvulsivante; y e) acción miorrelajante a nivel central. Las acciones deseadas, para este tipo de sustancias, son la primera y la última, es decir, la acción ansiolítica y la miorrelajante. La acción ansiolítica se obtiene a dosis terapéuticas con las que, a su vez, no existe repercusión negativa sobre la capacidad mental y física. A dosis mayores producen sopor, sueño, ataxia y debilidad muscular.

Receptores de las BZD

Las benzodiacepinas actúan deprimiendo la actividad neuronal del sistema límbico, sobre todo de amígdala e hipocampo. Dicha acción la llevan a cabo fijándose en los receptores GABA que, como ya hemos tratado en otro capítulo, presentan un lugar específico para las benzodiacepinas. Cuando este punto de ligazón de BZD es activado, aumentan los efectos del GABA sobre el canal de cloro. De esta forma aumentan la frecuencia de abertura del canal de Cl^- por el GABA, quedando así eliminado el freno que representa una proteína moduladora de la afinidad del GABA, la gabamodulina, que inhibe la acción de dicho aminoácido.

Existen dos tipos de receptores BZD, centrales (Tipos I y II) y periféricos:

- Tipo I (BZ1). Presente de forma especial en la capa IV de la corteza, en el cerebelo y en la sustancia negra

- Tipo II (BZ2). Localizado, sobre todo, en las capas I y III de la corteza, en el hipocampo y en los tubérculos cuadrigéminos superiores.
- Receptores BZD periféricos. Localizados en suprarrenales, ovarios, riñones... aunque también se encuentran presentes en el cerebro (células gliales) y fagocitos. Estos receptores están relacionados con la vía de síntesis de los esteroides. Esto explicaría algunas acciones de tipo hormonal que pueden presentar las benzodiacepinas.

Se sabe de la existencia en el cerebro de un neuropéptido inhibidor de la fijación de diacepam que desplaza a las BZD de sus puntos de fijación, por un mecanismo competitivo. Se localiza en aquellas zonas donde se encuentran los receptores $GABA_A$ y actúa dificultando la abertura del canal de Cl^- en respuesta al GABA, lo que se traduce por una acción ansiógena.

Las BZD se absorben bien por vía oral, dependiendo su velocidad de absorción del grado de liposolubilidad; atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica. Son metabolizadas en el hígado por un proceso de conjugación u oxidación y se excretan, en su mayor parte, por orina, heces y bilis. Desde el punto de vista farmacocinético es clásico distinguir tres grupos: de vida media larga, intermedia y corta, lo que tiene implicaciones terapéuticas: Así, las de vida media larga tardan en desarrollar su actividad farmacológica, permiten su administración una vez al día y tienen menos posibilidades de producir tolerancia; su indicación principal sería el tratamiento de la ansiedad a largo plazo; ejemplo de las mismas son el diazepam, flurazepam, medazepam, entre otras. Las de vida media corta tienen un rápido inicio del efecto ansiolítico y una acción de breve duración. Su indicación médica serían los trastornos del sueño secundarios a situaciones de ansiedad aguda. Para el tratamiento de la ansiedad serían precisas varias dosis al día lo que incrementa el riesgo de tolerancia y dependencia; ejemplo de ellas son triazolam, midazolam y brotizolam. Ejemplos de benzodiacepinas de vida intermedia son el bromacepan, alprazolam y loracepam.

Efectos secundarios, tolerancia y dependencia a BZD

Los efectos secundarios más frecuentes son sedación, somnolencia, incoordinación motora, disminución de la capacidad motora para responder a estímulos que precisan de una respuesta rápida, ataxia, trastornos puntuales de la memoria y de forma ocasional efectos contrarios a los que se esperan en el sentido de excitación psíquica y motora, con o sin agresividad.

Dos aspectos importantes que hay que tener en cuenta cuando se utilizan las BZD son los fenómenos de tolerancia y dependencia. El fenómeno de la tolerancia consiste en la pérdida de efectividad inicial cuando ha pasado un determinado

tiempo de su administración; este fenómeno es más rápido para el efecto hipnótico que para el ansiolítico, pero se calcula en unos cuatro meses el período tras el cual desaparece la acción ansiolítica. De cualquier forma este efecto es más rápido con benzodiacepinas de vida corta que con benzodiacepinas de vida larga. La aparición de síntomas tras la supresión de benzodiacepinas constituye el fenómeno de la dependencia, especialmente frecuente y precoz con las de vida corta y mayor potencia. Se calcula que un tercio de los pacientes tratados con BZD durante más de un mes van a presentar dependencia física.

En la práctica, una forma de intentar solventar estos problemas consiste en la administración intermitente y a bajas dosis de este tipo de fármacos.

Benzodiacepinas y Neuroendocrinología

Ya hemos indicado que las BZD potencian la neurotransmisión del GABA (neurotransmisor inhibidor mayor del sistema nervioso central), particularmente de las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas. Las BDZ, como el GABA, inhiben estas vías, directa o indirectamente, en el hipotálamo o en el sistema límbico. Por ello, las BZD van a intervenir en la regulación endocrina, por una parte, y en la neurobiología de los trastornos de ansiedad, por otra.

Los efectos neuroendocrinos de las BZD se han estudiado con respecto al eje corticotropo, al tireotropo, a la prolactina y la GH.

A. Eje corticotropo. Sabemos que las BZD tienden a disminuir la tasa basal de cortisol aunque este efecto es discreto, inconstante y no significativo desde el punto de vista estadístico para la mayoría de los autores. Pero en el caso de la secreción inducida por el estrés está bien establecido que las BZD disminuyen la estimulación del eje corticotropo inducido por los agentes estresantes. Por otro lado, se tiende a admitir que la acción de las BZD sobre el eje corticotropo consiste en una inhibición de la secreción hipotalámica de CRH pudiendo resultar:

- de una inhibición directa GABAérgica a nivel de los pericarios de las neuronas CRH, y/o
- de un efecto indirecto, a través de las vías noradrenérgicas o serotoninérgicas.

En los dos casos, los efectos antiestrés y anticonflicto de las benzodiacepinas serían debidas, al menos en parte, a su efecto inhibidor sobre el CRH.

Un estudio reciente de Welt, T et al. (2006) con temazepam pone de manifiesto que dicha BZD modula la regulación central del eje HPA al realzar la liberación

de AVP dentro del NPV. Un incremento de la liberación de AVP parece proporcionar un tono negativo en la secreción de ACTH, probablemente por inhibición de la liberación de secretagogos de ACTH de la eminencia media del sistema portal hipofisario.

B. Eje tireotropo. Está bien establecido que el eje tireotropo es excitado en diversos estados de estrés. En el hombre son pocos los estudios realizados acerca de los efectos de las BZD en este eje y de los realizados se concluye que tienen efectos negativos o poco marcados. Entre estos se ha informado de un descenso de T4 y del índice de T4 libre, por competición a nivel de la proteína de transporte con el diacepam.

C. Prolactina. La mayor parte de los autores que han estudiado los efectos de la administración, aguda o semicrónica, de BZD sobre la secreción de prolactina, tanto en sujetos normales como en ansiosos, no han encontrado ninguna modificación significativa de las tasas circulantes de prolactina. Sin embargo, el diacepam bloquea el aumento de PRL inducido inicialmente por estrés.

D. Hormona de crecimiento. Diversos estudios realizados con sanos han permitido comprobar que, en algunos sujetos, las BZD inducen una estimulación temporal de la secreción de GH.

Benzodiacepinas e inmunidad

Estudios experimentales y clínicos sugieren que los receptores de BZD, tanto centrales como periféricos, y sus ligandos constituyen la base molecular de una nueva red reguladora que contribuye a los efectos de la ansiedad sobre el sistema inmune. Los receptores periféricos localizados en fagocitos y células gliales parecen desempeñar un papel clave en la mediación de las benzodiacepinas tanto sobre los mecanismos de defensa que protegen al anfitrión de los patógenos como sobre la reacción inflamatoria que tiene lugar en la periferia y en el cerebro en respuesta a una lesión. El receptor de tipo central puede contribuir a la función de las células T, modulando la actividad del eje HPA, del sistema simpático-adrenal, o de ambos, que sabemos presentan una significativa acción sobre el sistema inmune. Así, las BZD ansiolíticas pueden proteger al individuo de la supresión inmune que induce el estrés. El diacepam parece ejercer un efecto inhibidor del sistema inmune, mientras que el alprazolam tendría un efecto contrario, es decir, potenciador de la inmunidad. La inmunomodulación de estas drogas, pues, parece depender de receptores centrales y/o periféricos (en las células inmunes) de BZD.

1.2. Azaspirodecanodionas

Comprenden tres sustancias: buspirona, gepirona e ipsapirona cuyas características fundamentales son:

1) Un efecto ansiolítico con un grado de eficacia similar al de las benzodiacepinas pero con la desventaja, respecto a éstas, de que tardan, aproximadamente, dos semanas en ejercer su acción ansiolítica.
2) Carecen de acción hipnótica, relajante muscular y anticonvulsivante.
3) Carecen de los efectos secundarios de las benzodiacepinas sobre la memoria, la cognición y la motricidad.
4) Carecen de los fenómenos de tolerancia y dependencia.
5) Respecto a su mecanismo de acción, actúan sobre los receptores de la serotonina 5-HT_{1A}, los cuales, como sabemos, se localizan en estructuras del sistema límbico como hipocampo, *septum*, corteza entorrinal y frontal y en otras estructuras como núcleos del rafe que conectan con ellos. Los efectos sobre el sistema límbico son de dos tipos:
   a) efecto directo sobre el hipocampo, donde inhibe su acción actuando sobre receptores postsinápticos
   b) efecto indirecto sobre los núcleos del rafe, donde inhibe la actividad neuronal actuando sobre receptores presinápticos.
6) Se absorben bien por vía oral, como las benzodiacepinas, aunque presentan un primer paso hepático muy significativo que disminuye tras sucesivas administraciones.
7) Tienen menor incidencia de efectos secundarios que las benzodiacepinas; entre ellos hay que destacar: insomnio, vértigo, náuseas, disforia.
8) El alcohol no interacciona con las sustancias de este grupo.

1.3. Otros fármacos con acción ansiolítica

1.3.1. Betabloqueantes

Son antagonistas de los receptores β-adrenérgicos. Inhiben, pues, la activación simpática de dichos receptores. En el control de la sintomatología vegetativa que acompaña al estrés, posiblemente sea el propanolol el betabloqueante más utilizado en la actualidad.

El propanolol es un antagonista de los receptores β_1 y β_2, carente de actividad simpáticomimética intrínseca aunque sí de acción estabilizante de membrana. Se absorbe bien por vía oral, aunque existen bastantes diferencias interindividuales. Tras su absorción sufre un primer paso hepático que reduce de forma significativa

su biodisponibilidad, siendo preciso, pues, incrementar la dosis para aumentar la misma. La vida plasmática es de 3-6 horas. Se metaboliza en hígado, siendo eliminados por orina los correspondientes metabolitos.

Los efectos secundarios son comunes a los del resto de los betabloqueantes:

a) bradicardia, bloqueo cardíaco e insuficiencia cardíaca, por efecto sobre los receptores β_1;
b) incremento del tono del músculo liso bronquial y de los vasos musculares;
c) atenuación de los síntomas de hipoglucemia con interferencia en algunos de los mecanismos compensadores de la misma;
d) alteraciones metabólicas lipídicas (aumento de triglicéridos y disminución de HDL), por acción bloqueante sobre los receptores β_2.

También pueden aparecer alteraciones del sueño y cansancio por acción sobre los receptores β situados en el SNC, puesto que el propanolol atraviesa la barrera hematoencefálica; otros efectos secundarios son alteraciones gastrointestinales (náuseas, diarrea) o cutáneas (erupciones).

Las contraindicaciones del propanolol son: bradicardia, bloqueo cardíaco de 2º y 3º grado, pacientes con insuficiencia respiratoria, asmáticos, afecciones vasculares arteriales periféricas, diabetes y pacientes con depresión.

1.3.2. Antidepresivos

Todos los fármacos pertenecientes a este grupo terapéutico tienen acción ansiolítica aunque, en la práctica, sólo se utilizan los tricíclicos, en especial la imipramina y los inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina, paroxetina... con esta finalidad. En ambos casos hay que asociar un ansiolítico benzodiacepínico al comienzo del tratamiento ya que ambos pueden originar, en esa circunstancia, incremento de la ansiedad.

1.3.3. Otros

Como antipsicóticos a bajas dosis y antihistamínicos, en particular la hidroxicina, tienen efecto ansiolítico, aunque en la práctica utilidad en este sentido, salvo excepciones.

2. Fármacos antidepresivos

Los antidepresivos actúan sobre los procesos de transducción de señales a nivel intracelular, induciendo la activación del AMPc y de la proteincinasa A (PKA) que, a su vez, conduce una mayor expresión del factor de transcripción CREB.

Este factor está involucrado en la regulación de la expresión de diversos genes, entre los que destaca el BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro, que tiene un efecto protector neuronal. Precisamente el estrés origina la disminución de la expresión de BDNF en el hipocampo y corteza cerebral, efecto contrarrestado por los antidepresivos que aumentan la expresión de dicho factor y de su receptor TrkB.

Los fármacos antidepresivos usados en la práctica clínica diaria pertenecen, fundamentalmente, a uno de los grupos siguientes grupos:

2.1. Inhibidores de la MAO.
2.2. Tricíclicos o heterocíclicos.
2.3. Inhibidores de la recaptación de serotonina (antidepresivos de segunda generación).
2.4. Inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NA).
2.5. Inhibidores de la recaptación de NA y serotonina (IRNS).

2.1. Inhibidores de la monoaminooxidasa - IMAO

Las catecolaminas son metabolizadas gracias a la participación de cuatro enzimas: monoaminooxidasa (MAO), la catecol-O-metil-transferasa (COMT), la alde-hido-reductasa (AR) y la aldehido-deshidrogenasa (AD).

La MAO es una enzima mitocondrial que cataliza la formación de un aldehído relativamente inestable: el 3,4 dihidroxi-fenil-glicoaldehido, que procede de la acción de la enzima sobre la NA, y el 3-metoxi-4-hidroxifenilaldehido, que resulta de la acción enzimática sobre la Normetanefrina. Actualmente se conocen dos tipos de MAO: la MAO-A, que se localiza preferentemente en la neurona con una acción selectiva sobre la noradrenalina y la serotonina (5-HT); y la MAO-B, localizada en células de la glía, que tiene poca afinidad por ambas catecolaminas, aunque son sustratos de la misma feniletilamina y bencilamina. Ambas enzimas metabolizan la dopamina aunque en el cerebro humano esta catecolamina es un sustrato preferente de la MAO B.

La MAO actúa sobre las catecolaminas que han sido liberadas en las sinapsis y recaptadas por la neurona, así como sobre las que han difundido al exterior de la vesícula de almacenamiento. La recaptación de NA tiene lugar en las neuronas por un mecanismo activo en que interviene una proteína transportadora (se conocen las proteínas transportadoras de las monoaminas, así como los genes que las codifican) y una ATP-asa que produce la entrada del neurotransmisor con Na^+ y la salida de K^+. Este mecanismo se denomina captación tipo I, que se caracteriza por

su alta afinidad y baja capacidad. Dicho neurotransmisor volverá a ser aprovechado en posteriores estímulos nerviosos.

Otro mecanismo de captación de catecolaminas denominado captación de tipo II tiene lugar en células no neuronales, se caracteriza por ser de baja afinidad y alta capacidad y es más activo para la adrenalina (ADR) que para la noradrenalina (NA). En este caso la amina es metabolizada por los sistemas enzimáticos indicados.

La COMT cataliza las siguientes reacciones: a) de metilación del grupo metahidroxilo de la ADR o de la NA, dando lugar a la metaadrenalina y la normetadrenalina (el dador de grupos metilo es la S-adenosil-metionina); b) de DOMA a vanilmandélico; y c) de 3,4-dihidroxifeniletilenglicol (DHPG) a 3–metoxi–4-hidroxi–feniletilenglicol (MHPG).

Los IMAO son sustancias que inhiben la MAO de forma irreversible (es decir, con una acción inhibidora que se prolonga de una a dos semanas) o de forma reversible (cuya acción inhibidora es inferior a 24 horas). Los IMAO irreversible, a su vez, pueden ser: a) no selectivos, como es el caso de la iproniazida, isocarboxazida, fenelzina y nialamida o b) selectiva, como la clorgilina (IMAO A) y la pargilina y selegina (IMAO B); esta última es utilizada en los estadios iniciales del Parkinson. De los IMAO reversibles hay que destacar la moclobemida, selectiva de la MAO A, que ha aparecido en el mercado hace pocos años y que ha vuelto a actualizar este tipo de fármacos que habían entrado en una fase de franco desuso.

Estos antidepresivos se utilizan en la actualidad, quizás con la excepción de la moclobemida, cuando fallan otros antidepresores, si bien cuando el trastorno depresivo cursa con ansiedad son de primera elección; también las agorafobias, fobias y ataques de pánico, por ejemplo, responden bien a este tipo de medicación.

Los efectos secundarios son similares a los que producen los antidepresivos tricíclicos; así, hay que señalar hipotensión ortostática, producción de episodios maníacos o hipomaníacos en pacientes bipolares deprimidos, neuropatías periféricas, cefaleas, sequedad de boca, estreñimiento.

Interaccionan con otras aminas contenidas en alimentos (tiramina) o en medicamentos especialmente antigripales o anticatarrales (como la efedrina y la fenilpro-panolamina) pudiendo originar crisis hipertensivas: la tiramina es una amina simpaticomimética que actúa, de forma indirecta, liberando NA y ADR de la terminación simpática y médula adrenal. En condiciones normales la tiramina es metabolizada por la MAO existente en el aparato gastrointestinal, no entrando pues en la circulación o lo hace en cantidades mínimas. Pero al ser inhibida la MAO, la

tiramina entra en mayores cantidades en la circulación y libera mayores cantidades de catecolaminas que pueden producir crisis hipertensivas. Entre los alimentos que contienen tiramina hay que citar: quesos curados, hígado (patés, foie-gras), salchichas, embutidos, higos, arenques en vinagre, vainas de las habas, setas, chocolate, plátanos, aguacates, conservas de pescado o carne, vinos y cerveza.

2.2. Antidepresores tricíclicos

Así denominados en razón de su estructura química que, básicamente, está constituida por tres anillos: dos de benceno y uno central de siete elementos que une los dos anteriores, una cadena lateral, variable, y una amina terminal.

Los antidepresivos pertenecientes a este grupo son numerosos y, aunque tengan mayores o menores diferencias estructurales, tienen un mecanismo de acción y unos efectos similares. Entre otros hay que citar: amitriptilina, nortriptilina, aminaptina, imipramina, clomipramina, lofepramina, doxepina, amoxapina.

Estos antidepresivos actúan inhibiendo, fundamentalmente, la recaptación de NA y serotonina, aunque dependiendo de la sustancia en cuestión, la acción sobre uno u otro neurotransmisor será mayor o menor. En cualquier caso, queda potenciada la acción del neurotransmisor. También se conocen efectos bloqueantes sobre los receptores adrenérgicos que justifican determinados efectos de algunos de estos fármacos:

- Sobre receptores α_1: a) a nivel central: su bloqueo se relaciona con efecto sedante. Representantes de esta acción son amitriptilina, clomipramina y doxepina; b) A nivel periférico: efecto simpaticolítico, lo que se relaciona con la hipotensión ortostática.

- Sobre receptores α_2. El bloqueo de estos receptores a nivel presináptico determinará la potenciación de la recaptación de NA; es un efecto de la amitriptilina.

Estos fármacos no tienen afinidad sobre los receptores β.

Su absorción por vía oral es completa y su biodisponibilidad es, por regla general, baja debido a un importante efecto de primer paso hepático. Atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica por su liposolubilidad. Se metabolizan en el hígado por desmetilación e hidroxilación con posterior glucuronoconjugación de los metabolitos resultantes y eliminación renal.

La eficacia terapéutica empieza a manifestarse, igual que sucede con otros antidepresores, a partir de las 2-3 semanas de iniciado el tratamiento, observándose el máximo efecto terapéutico a partir de las 4 semanas.

Los efectos secundarios afectan al 15% de los pacientes tratados, pero sólo en un 5% del total dichos síntomas obligan o bien a reducir dosis o bien a suspender la medicación. Pueden ser de tipo central o periférico (generalmente por efecto anticolinérgico resultante del bloqueo sobre los receptores colinérgicos muscarínicos del sistema nervioso simpático):

a) De tipo central: sedación, temblor de cabeza y manos (síntomas controlables por betabloqueantes como el propanolol), crisis convulsivas (en pacientes con historia de epilepsia), reacciones confusionales, alucinaciones, agitación psicomotriz, disartria, nistagmus, alteraciones de los reflejos tendinosos.

b) De tipo periférico: sequedad de boca, sudoración, trastornos urinarios (sobre todo en pacientes con síndrome prostático) como retención urinaria; alteraciones gastrointestinales (estreñimiento); oculares (visión borrosa con visión cercana dificultada pero sin afectación de la visión lejana); alteración de la función sexual (que afecta a la libido, a la eyaculación y al orgasmo); trastornos cardiovasculares, fundamentalmente hipotensión ortostática, palpitaciones, taquicardia y arritmia. A este respecto conviene señalar las alteraciones electrocardiográficas que pueden aparecer con estos fármacos y que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial. Entre las que se pueden encontrar hay que significar: trazado de isquemia subepicárdica (aplanamiento o negativización de la onda T) o de lesión subendocárdica (depresión del segmento ST); incremento del intervalo PR, del complejo QRS y del intervalo Q-T. También pueden inducir diversas arritmias como extrasístoles ventriculares y supraventriculares, fibrilación y flutter auriculares, incluso bloqueo cardíaco. Todo esto hay que tenerlo en cuenta cuando se quiere instaurar un tratamiento antidepresor con tricíclicos a pacientes con algún tipo de cardiopatía previa. Finalmente, alteraciones cutáneas (prurito, exantema, fotosensibilidad) y otros, como amenorrea, incremento de peso y ginecomastia.

2.3. Antidepresores de segunda generación: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Se trata de fármacos que no tienen una estructura homogénea, lo que hace que la farmacocinética varíe según el producto de que se trate. Dentro de este grupo de antidepresivos hay que incluir los siguientes: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, trazodona y nefazodona. Tienen una eficacia comparable a

la de los tricíclicos y los pacientes sometidos a tratamientos con este tipo de fármaco tampoco responden de inmediato, siendo preciso un período de tiempo para obtener respuesta terapéutica.

Las características fundamentales que diferencian a este tipo de fármacos son:

A) Menores efectos secundarios, ya que carecen de acción anticolinérgica y antihistamínica; tampoco bloquean los receptores adrenérgicos, por lo que no producen hipotensión ortostática ni inducen crisis hipertensivas, al no inhibir la MAO; carecen de efectos cardiovasculares a excepción, en todo caso, de una acción bradicardizante no significativa.
B) Baja toxicidad.
C) Relativa seguridad en caso de sobredosificación.

Los efectos secundarios, generalmente, se circunscriben al aparato gastrointestinal manifestándose por náuseas o diarreas; también pueden producir nerviosismo e insomnio que son manifestación de un efecto estimulante más que sedante.

Los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina son mezclas de los dos estereoisómeros de la molécula. Pese a que ambos isómeros son la misma molécula, en ocasiones presentan importantes diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas. En el caso del citalopram, el isómero S-citalopram es hasta 100 veces más potente que el R-citalopram como inhibidor de la recaptación de la serotonina.

La trazodona y la nefazodona además de inhibir la recaptación de serotonina son antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, que, como sabemos, son de localización principalmente cortical.

2.4. Inhibidores de la recaptación de la noradrenalina

Estudios recientes basados en la utilización como antidepresivo de la reboxetina, inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, han hecho que se reconsidere nuevamente el posible papel de la noradrenalina en la depresión, cuestionado en los últimos años por la utilización con éxito de los inhibidores de la recaptación de la serotonina. La reboxetina es un potente, selectivo y específico inhibidor de la recaptación de noradrenalina, con una eficacia a corto plazo comparable a la que tienen imipramina, desipramina y fluoxetina; su eficacia se mantiene en los pacientes con depresión severa y en los que reciben tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Es un fármaco muy bien tolerado y, al tener una mínima afinidad por

los receptores muscarínicos de la acetilcolina, produce menor sequedad de boca y estreñimiento que los antidepresores tricíclicos. No bloquea los receptores de serotonina o los α_1-receptores, por lo que apenas produce náuseas, diarrea e hipotensión; asimismo, produce menos disfunción sexual que la fluoxetina.

2.5. Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina

Se trata de un nuevo grupo farmacológico, representado por la mirtazapina, caracterizado por una acción dual noradrenérgica y serotoninérgica específica: a través del bloqueo de los autorreceptores α_2, aumenta la transmisión noradrenérgica; la acción serotoninérgica es mediada por los receptores 5-HT_1. Otra propiedad de la mirtazapina consiste en el bloqueo de los receptores 5-HT_2 y 5-HT_3: la estimulación de estos receptores es responsable de la aparición de diversos efectos secundarios, propios de otros antidepresores, como agitación, nerviosismo, insomnio, disfunción sexual (mediados por receptores 5-HT_2) y naúseas, vómitos y cefaleas (mediado por receptores 5-HT_3). De esta forma la mirtazapina se constituye como un fármaco eficaz en pacientes deprimidos con ansiedad, con alteraciones del sueño o con agitación.

Efectos de los antidepresivos sobre el eje HPA

Los antidepresivos pueden actuar sobre el eje HPA a través de tres mecanismos:

1) Incrementando la eficiencia de la señal glucocorticoidea al aumentar la expresión de receptores para glucocorticoides, como han puesto de manifiesto estudios experimentales con ratas (Pepin, MC et al., 1989).
2) Reduciendo la actividad central de CRH, mediante la supresión de los genes que regulan el CRH. El tratamiento con antidepresivos y la remisión de los síntomas se asocian a la normalización de la actividad central del CRH. A este respecto, los efectos de los antidepresivos sobre el eje HPA se pueden dividir en agudos o inmediatos y retardados o crónicos. El efecto inmediato de la mayoría de los antidepresivos es un incremento de los neurotransmisores en el espacio sináptico, ya sea la serotonina, la noradrenalina o ambas. La ligazón a los correspondientes receptores en la post- sinapsis da lugar a la activación de la cadena de segundos mensajeros de la adenilciclasa, a través de la proteína G, incrementándose así el pool intracelular de AMPc. Subsecuentemente, el AMPc se liga con subunidades de la fosfocreatincinasa (PKA), aumentando la fosforilación de substratos PKA como el CREB (*cAMP response element binding protein* o proteína ligada a la respuesta AMPcíclica). El factor fosforilado (pCREB) se une a un sitio específico de la región promotora llamada CRE (*cAMP-response element)*, que conduce a la

expresión de RNA mensajero que regula la producción de la consiguiente proteína, como el CRH. La administración crónica de antidepresivos origina numerosos cambios adaptativos. En las neuronas noradrenérgicas la exposición prolongada a inhibidores de la recaptación de NA da lugar a una desensibilización de los receptores β-adrenérgicos, lo que disminuye las señales mediadas por ellos. A la inversa de lo que sucede en el efecto agudo, este mecanismo conduce, a través de la disminución del AMPc y subsecuente disminución de la actividad PKA, a la reducción de la fosforilación de substratos tales como el CREB, paso fundamental en la producción del gen del CRH. Por lo tanto, la exposición prolongada a antidepresivos disminuye la actividad CREB/CRE, lo que lleva a una síntesis y liberación disminuida de CRH, dado que la producción del gen del CRH es dirigida a través de la activación CREB/CRE (Figura 34.2). El efecto supresor retardado del sistema HPA, tras el tratamiento prolongado con antidepresivos, ha sido documentado por la evaluación repetida del eje HPA en pacientes depresivos y en controles sanos (Zobel, L et al., 1999; Heuser, I & Holsboer, F., 1994).

3) Protegiendo el hipocampo de los efectos del exceso de glucocorticoides a través del incremento de la síntesis de factores neurotróficos. Los antidepresivos actúan incrementando la síntesis de CREB, lo que activa la expresión de BDNF en el hipocampo.

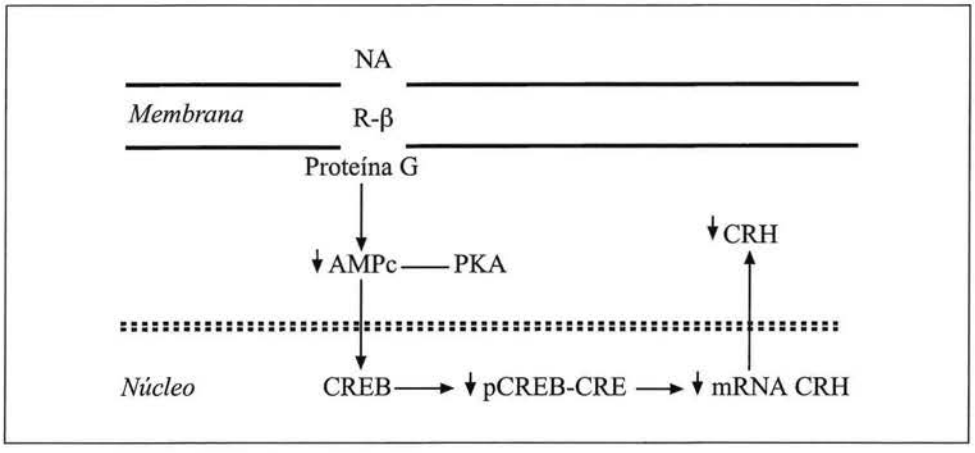


Figura 34.2. Efecto de los fármacos antidepresivos sobre el eje HPA.

2.6. Otros antidepresivos

Otros fármacos antidepresivos, comercializados en España, son viloxazina, maprotilina, mianserina, venlafaxina. Esta última es un inhibidor selectivo de la captación de noradrenalina y serotonina.

Finalmente se puede incluir en este apartado de antidepresivos la S-adenosil-metionina (SAMe), que es la forma activa del aminoácido metionina. En el organismo se sintetiza a partir de dicho aminoácido y el ATP, que proporciona un grupo adenosil en reacción catalizada por la enzima metionina adenosil-transferasa. En el sistema nervioso central la síntesis de SAMe depende, fundamentalmente, del metabolismo del ácido fólico y de la vitamina B12 (la carencia de ambas puede reducir los niveles de SAMe en el cerebro con posibles manifestaciones clínicas como depresión, demencia o neuropatías periféricas).

La S-adenosilmetionina está ampliamente distribuida en el organismo (tejidos y fluidos) incluyendo cerebro y LCR, siendo especialmente abundante en órganos como el hígado, las suprarrenales y glándula pineal, donde es utilizada en la síntesis de melatonina. Han sido comunicados bajos niveles de SAMe en LCR en diversos trastornos como la depresión, infección por HIV y una enfermedad desmielinizante (degeneración combinada subaguda de la médula espinal) y en la demencia tipo Alzheimer.

La SAMe juega un papel básico en dos reacciones bioquímicas; la transmetilación y la transulfuración. 1) La transmetilación es una reacción catalizada por metiltransferasas por la cual el S-adenosil-metionina proporciona grupos metilos a aminoácidos, ácidos nucleicos, estrógenos, serotonina, catecolaminas y fosfolípidos. Recordemos que al tratar del metabolismo de las catecolaminas la COMT cataliza la metilación de NA y ADR para dar lugar a la normetanefrina y metanefrina, siendo el grupo dador de metilos la adenosilmetionina. Pero, a nivel del SNC, una de las reacciones de transmetilación más importante es la metilación de fosfolípidos que llevan a cabo la regulación de funciones esenciales como son la fluidez de la membrana celular y las características de los receptores β-adrenérgicos y dopaminérgicos. De esta manera la neurotransmisión se vería facilitada al aumentar la densidad y la actividad de los receptores o aumentar la eficiencia de la unión efector-receptor. 2) La transulfuración conduce a la síntesis de glutatión que es el principal desintoxicante celular y que a nivel hepático contribuye decisivamente a la capacidad desintoxicante del mismo; de ahí que una de las principales indicaciones de este fármaco sean las colestasis intrahepáticas y hepatopatía alcohólica (en que el glutatión se encuentra deprimido por el alcohol).

Hay que resaltar asimismo un efecto antidepresivo. En estudios doble ciego con SAMe administrado parenteralmente o por vía oral se ha puesto de manifiesto que es más efectivo que el placebo y tan eficaz como los antidepresivos estándar; y en otros estudios en que se administró por vía parenteral se mostró al menos con la misma eficacia, e incluso más, que los antidepresivos tricíclicos. Cuando se usa en combinación con fármacos antidepresivos específicos, como los citados en anteriores apartados, incluso en dosis bajas se ha comprobado que acorta el

período de latencia y potencia los efectos de los mismos, lo cual puede resultar de especial importancia en casos de depresión grave en que resulta de interés obtener una acción antidepresiva rápida. En cuanto a los efectos secundarios hay que citar la posibilidad de presentación de ansiedad y la precipitación de estados de manía o hipomanía en algunos pacientes con depresión bipolar. Otros efectos secundarios como: insomnio, disminución del apetito, constipación, sequedad de boca, sudoración, mareos, etc. son leves y de carácter pasajero.

Tratamiento de las manifestaciones psíquicas relacionadas con el estrés

Las líneas generales del tratamiento de las manifestaciones psíquicas relacionadas con el estrés, y que no difieren de los trastornos psiquiátricos propiamente dichos, son las siguientes:

1. Reacciones de ansiedad

Utilización de betabloqueantes y benzodiacepinas. Ya hemos señalado que los betabloqueantes disminuyen los síntomas vegetativos periféricos de estrés como, por ejemplo, taquicardia, temblores, sudores, náuseas, boca seca... De esta forma pueden reducir, indirectamente, la ansiedad que dichos síntomas originan (por un mecanismo de *biofeedback*). Estos fármacos son de elección en la denominada ansiedad de rendimiento (o nerviosismo) de la que se puede decir que todos tenemos experiencia personal ya que se produce en situaciones puntuales relacionadas, por ejemplo, con un examen, dar una conferencia, tener una entrevista, etc. También se ha señalado anteriormente que el producto más utilizado es el propanolol en dosis variables (entre 10 y 40 mg), alrededor de dos horas antes de la exposición a la situación estresante. Lógicamente en estas situaciones se puede usar una benzodiacepina pero la ventaja de los primeros estriba en que no repercuten en la calidad del rendimiento intelectual, en tanto que con las benzodiacepinas existe esa posibilidad.

La ansiedad crónica acompañada de importante componente neurovegetativo también constituye una indicación del propanolol u otro betabloqueante.

2. Tratamiento de las reacciones patológicas psiquiátricas

Dependerá del cuadro clínico:

• En el trastorno de pánico, se podrán utilizar las benzodiacepinas de acción rápida como el diacepam por vía oral (no i.m., ya que por esta vía tiene peor

absorción). La prevención de las crisis se puede realizar con BZD (alprazolam o clonacepam) o con antidepresivos tricíclicos, como imipramina y clomipramina, o con inhibidores de la recaptación de serotonina, como por ejemplo la paroxetina. Este tratamiento tendrá una duración de entre 6-12 meses.

• El trastorno obsesivo-compulsivo lo deberá tratar el psiquiatra. Pero básicamente consiste en la combinación de un fármaco como la clomipramina o un inhibidor de recaptación de serotonina (paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina) junto a terapia psicológica de modificación de conducta.

• Fobias, en concreto la fobia social limitada a situaciones muy concretas y poco habituales y la fobia simple a agentes como animales u objetos poco habituales en el medio en que vive el paciente, pueden atenderse en atención primaria. Estos casos pueden tratarse según las normas correspondientes a la ansiedad de rendimiento: propanolol o una BZD antes de la exposición al agente ansiógeno. Los casos graves (agorafobia, fobia social generalizada o fobia simple a agentes frecuentes en el medio en que vive el paciente) serán tratados por el especialista.

• En los cuadros depresivos la pauta de tratamiento dependerá del tipo de depresión: trastorno de depresión mayor, distimia o trastorno depresivo no especificado.

El primero podrá ser tratado en atención primaria con inhibidores de recaptación de serotonina, salvo los casos en que existan ideas o intentos de suicidio, resistencia o mala respuesta al tratamiento inicial o cuando se trate de un cuadro depresivo grave (entre otras situaciones), en cuyo caso pasarán al control del Servicio especializado.

Las distimias se tratarán con los antidepresivos citados y derivarán al especialista cuando la sintomatología provoque en el paciente graves dificultades en el entorno familiar, laboral o social del mismo.

• El estrés postraumático, cuyo tratamiento suele resultar complicado, precisa de tres estrategias: educación del paciente, farmacoterapia y psicoterapia. Desde el punto farmacológico puede precisar de más de una clase de fármacos para reducir los síntomas, prevenir el desarrollo de alteraciones psíquicas y mejorar tanto la capacidad funcional del paciente como su calidad de vida. Los ISRS han mostrado su eficacia para controlar la mayoría de los síntomas, constituyendo los fármacos de elección para algunos autores (Yehuda, R, 2002). Su administración debe prolongarse al menos durante 6-8 semanas para valorar su eficacia y decidir un cambio de tratamiento. La tradozona puede ser de utilidad en los casos que cursan con insomnio y los betabloqueantes están indicados para

el control de los síntomas resultantes de la hiperactividad autonómica. Tres agentes en particular: clonidina, propanolol y guanfacina han dado resultados satisfactorios en el control de las pesadillas, de la hipervigilancia, de las reacciones de alarma y en los arrebatos de furia (Lange, JT et al., 2000).

Trastornos y síntomas somáticos

Respecto a los trastornos y síntomas somáticos derivados del estrés, el tratamiento médico estará en función del tipo de patología. Así, por ejemplo, en el caso de hipertensión arterial resultante de aquél, además del tratamiento psicológico que se considere apropiado habrá que proceder al control de las cifras tensionales mediante los fármacos adecuados para ello como IECA, betabloqueantes, antagonistas del calcio y del receptor AII, inhibidores de la renina, α_1-bloqueantes y diuréticos.

BIBLIOGRAFÍA

ABBA, I.T. "Enfermedades por hipersensibilidad mediada por células". En Inmunología Básica y Clínica. Daniel P. Stites/Abba I.Terr. 7ª Edición. El Manual Moderno. México. 1993, 483-491.

ABBEY, A. et al. The relationship between reasons for drinking alcohol and alcohol consumption: an interactional approach. Addict Behav, 1993 Nov, 18: 6, 659-70.

ABRAMS, T.W. "Aprendizaje y memoria. Estudio celular en sistemas neuronales simples". En Bases Biológicas de la función normal y patológica del cerebro. Frazer A./Molinoff P.B./Winokur A. Espaxs. Barcelona. 1996.

ABREU, L. & CHANTAR, C. Enfermedad inflamatoria intestinal. J. R. Prous Editores. 1990.

ACHAT, H. et al. A prospective study of job strain and risk of breast cancer. Int J Epidemiol. 2000 Aug; 29(4): 622-8.

ACHTERBERG, J. et al. Rheumatoid arthritis: a study of relaxation and temperature biofeedback training as an adjunctive therapy. Biofeedback Self Regul, 1981 Jun, 6: 2, 207-23.

ACKERMAN, K.D et al. Stressor-induced alteration of cytokine production in multiple sclerosis patients and controls. Psychosom Med, 1998 Jul, 60: 4, 484-91.

ACKERMAN, K.D. et al. 2002 Robert Ader New Investigator award. Relationship of cardiovascular reactivity, stressful life events, and multiple sclerosis disease activity. Brain Behav Immun. 2003 Jun; 17(3): 141-51.

ACKERMAN, K.D. et al. Immunologic response to acute psychosocial stress in MS patients and controls. J Neuroimmunol, 1996 Aug, 68: 1-2, 85-94.

ACKERMAN, K.D. et al. Stressful life events precede exacerbations of multiple sclerosis. Psychosom Med. 2002 Nov-Dec; 64(6): 916-20.

ACNÉ: UNA PUESTA A PUNTO. Actualizaciones Médicas. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. Abril, 2005. http: //www.sepeap.es/revisiones/revisiones.htm.

ADACHI, S. et al. Oxidative damage of nuclear DNA in liver of rats exposed to psychological stress. Cancer Res. 1993 Sep 15; 53(18): 4153-5.

ADAMEKOVA, E. et al. NMU-induced mammary carcinogenesis in female rats is influenced by repeated psychoemotional stress. Neoplasma. 2003; 50(6): 428-32.

ADAMS, M.M. et al. Risk factors for conotruncal cardiac defects in Atlanta. J Am Coll Cardiol 1989 Aug; 14(2): 432-42.

ADAMS, S.G. et al. Stress, depression, and anxiety predict average symptom severity and daily symptom fluctuation in systemic lupus erythematosus. J Behav Med. 1994 Oct; 17(5): 459-77.

ADAN, A & PRAT, G. Funciones y potencial terapéutico del óxido nítrico en el sistema nervioso central. Psycothema 2005. Vol. 17, nº 2, pp. 275-280.

ADER, R. Psychoneuroinmunology: interactions between the nervous system and the inmune system. Lancet 1995; 345: 99-103.

AFFLECK, G. et al. A dual pathway model of daily stressor effects on rheumatoid arthritis. Ann Behav Med, 1997 Spr, 19: 2, 161-70.

AGARDH, E.E. et al. Work stress and low sense of coherence is associated with type 2 diabetes in middle-aged Swedish women. Diabetes Care. 2003 Mar; 26(3): 719-24.

AGARTZ, I. et al. Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry. 1999 Apr; 56(4): 356-63.

AGUILAR, E. "Integración neuroendocrina". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

AGUILERA TAPIA, B. & SUÁREZ MIER, M.P. Muerte súbita inexplicada. En busca de la "autopsia molecular". Rev. Esp. Patol., 2004; vol 37, nº 1: 35-44.

AGUILERA, G. et al. Hyperreninemic hypoaldosteronism after chronic stress in the rat. J Clin Invest, 1995 Sep, 96: 3, 1512-9.

AGUSTÍN OZAMIZ, J. "Sucesos vitales y trastornos mentales". En Influencias sociales y psicológicas en la salud mental. Siglo XXI de España Editores. Madrid. 1992.

AHERN, D.K. et al. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). Am J Cardiol, 1990 Jul 1, 66: 1, 59-62.

AHIMA, R.S. et al. Postnatal leptin surfe and regulation of circadian rhythm of leptin feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. J Clin Invest, 1998 Mar, 101-5, 1020-7.

AIELLO, E.A. Bases iónicas, moleculares y genéticas del síndrome del QT prolongado. Rev. Fed. Arg. Cardiol. 2001; 30: 95-102.

AIKENS, J.E. et al. A replicated prospective investigation of life stress, coping, and depressive symptoms in multiple sclerosis. J Behav Med, 1997 Oct, 20: 5, 433-45.

AIKENS, J.E. et al. Elevated glycosylated albumin in NIDDM is a function of recent everyday environmental stress. Diabetes Care, 1997 Jul, 20: 7, 1111-3.

AIOI, A. et al. Effect of high population density environment on skin barrier function in mice. J Dermatol Sci. 2001 Apr; 25(3): 189-97.

AIRD, R.B. The importance of seizure-inducing factors in the control of refractory forms of epilepsy. Epilepsia, 1983 Oct, 24: 5, 567-83.

AIRD, R.B. The importance of seizure-inducing factors in youth. Brain Dev, 1988, 10: 2, 73-6.

AIZAWA, H. et al. Inhibitory non-adrenergic, non-cholinergic nerves and nitric oxide. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1995 Dec, 33 Suppl: 174-8.

AKINBOBOYE, O et al. Comparison of mental stress-induced myocardial ischemia in coronary artery disease patients with versus without left ventricular dysfunction. Am J Cardiol. 2005 Feb 1; 95(3): 322-6.

AKOPOV, S.E. et al. The clinico-biochemical characteristics of periodontal diseases in subjects who are under conditions of constant, permanent stress. Stomatologiia(Mosk), 1996, 75: 1, 30-2.

AL'ABADIE, M.S. et al. The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. Br J Dermatol. 1994 Feb; 130(2): 199-203.

ALABSI, M. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical responses to psychological stress and caffeine in men at high and low risk for hypertensión. Psychosom Med, 1998 Jul, 60: 4, 521-7.

ALAM, Z. et al. Plasma levels of neuroexcitatory amino acids in patients with migraine or tension headache. J Neurol Sci, 1998, 156: 1, 102-6.

ALBIOL, L.M. & SALVADOR A. Respuesta cardíaca y electrodérmica ante estresores de laboratorio. R.E.M.E. vol 4, nº 5-6 2001.

ALEXACOS, N. et al. Neurotensin mediates rat bladder mast cell degranulation triggered by acute psychological stress. Urology, 1999 May, 53: 5, 1035-40.

ALFONSO, J. Bases moleculares del estrés crónico. Identificación de genes regulados por estrés y sus efectos sobre neuronas del hipocampo. Tesis Doctoral. Nov. 2005. Universidad Nacional de General San Martin.

ALFREDSSON, L. et al. Job strain and major risk factors for coronary heart disease among employed males and females in a Swedish study on work, lipids and fibrinogen. Scand J Work Environ Health. 2002 Aug; 28(4): 238-48.

ALIOUCHE, A. Stress cardiomyopathy: report of 2 cases.Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2001 Apr; 50(3): 155-9.

ALLEMAN, A.M et al. Demonstration of autoantibodies to the endolynphatic sac in Meniere's disease. Laryngoscope, 1997 Feb, 107: 2, 211-5.

ALLEN, C.M. et al. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1986 Jan; 61(1): 44-6.

ALLEN, M.T. et al. Cardiovascular reactivity to stress and left ventricular mass in youth. Hypertension, 1997 Oct, 30: 4, 782-7.

ALLEN, M.T. et al. Hemoconcentration and stress: a review of physiological mechanisms and relevance for cardiovascular disease risk. Biol Psychol, 1995 Aug, 41: 1, 1-27.

ALLEN, M.T. et al. Hemodynamic adjustments to laboratory stress: the influence of gender and personality. Psychosom Med. 1993 Nov-Dec; 55(6): 505-17.

ALLEVA, E. & SANTUCCI, D. Psychosocial vs. «physical» stress situations in rodents and humans: role of neurotrophins. Physiol Behav. 2001 Jun; 73(3): 313-20.

ALOE, L. & TUVERI, M.A. Nerve growth factor and autoimmune rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol, 1997 Jul, 15: 4, 433-8.

ALOE, L. et al. Emotional stress induced by parachute jumping enhances blood nerve growth factor levels and the distribution of nerve growth factor receptors in lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Oct 25; 91(22): 10440-4.

ALONSO FORMENTO, E. & MARTÍNEZ HERNÁNDEZ, A. Forma "coved" del Síndrome de Brugada en un paciente de 20 años. Emergencias 2001; 13: 219-222.

ALONSO SOLÍS, R. "Neurotransmisores y neuromoduladores". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

ALONSO, S.J. et al. Action of antidepressant drugs on maternal stress-induced hypoactivity in female rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 1999 May, 21: 4, 291-5.

ALONSO, S.J. et al. Effects of maternal stress during pregnancy on forced swimming test behavior of the offspring. Physiol Behav, 1991 Sep, 50: 3, 511-7.

ALONSO, S.J. et al. Permanent dopaminergic alterations in the n. Accumbens after prenatal stress. Pharmacol Biochem Behav, 1994 Oct, 49: 2, 353-8.

ALONSO-FERNÁNDEZ, F. Psicopatología del trabajo. Edika Med. Barcelona. 1997.

ALOPECIA AREATA. ¿Una enfermedad Autoinmune? The Lancet (esp.), vol V, 5, 4, 1984.

ALTEMUS, M. et al. Enhanced cellular immune response in women with PTSD related to childhood abuse. Am J Psychiatry. 2003 Sep; 160(9): 1705-7.

ALTEMUS, M. et al. Immune Function in PTSD. Ann N Y Acad Sci. 2006 Jul; 1071: 167-83.

ALTEMUS, M. et al. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. J Invest Dermatol. 2001 Aug; 117(2): 309-17.

ALTEMUS, M. et al. Supression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in lactating women. J Clin Endocrinol Metab, 1995 Oct, 80: 10, 2954-9.

ÁLVAREZ-SALA WALTHER, L.A/DE OYA OTERO, M/MATA LÓPEZ, P/GÓMEZ GERIQUE, J. "Arteriosclerosis". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

ÁLVAREZ-SALA, L.A., GARCÉS, C., DE OYA, M. "Realidad y falacia de la inflamación en la ateromatosis". En Inflamación y Enfermedad. Espinós D./Díaz-Rubio M. Clínicas Médicas de España. Ed. Médica Panamericana. Madrid. 1997.

ÁLVARO, J.L., TORREGROSA, J.R., GARRIDO LUQUE, A. "Influencias sociales y psicológicas en la salud mental". En La salud mental como fenómeno psicosocial. Siglo XXI de España Editores. Madrid. 1992.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). 1994. Diagnostic and stastistical manual of mental disorders. 4ª edición. DSM-IV. Washington, DC. APA.

AMINOFF, M. .J. et al. The hormonal responses to generalized tonic-clonic seizures. Brain, 1984 Jun, 107 (Pt2): 569-78.

ANDA, R.F. et al. Self-perceived stress and the risk of peptic ulcer disease. A longitudinal study of US adults. Arch Intern Med. 1992 Apr; 152(4): 829-33.

ANDERS, I. et al. Coping with stress and blood viscosity in stroke prevention patients. Wien Klin Wochenschr. 2001 May 15; 113(10): 378-83.

ANDERSEN, B.L. et al. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cáncer. J Natl Cáncer Inst, 1998 Jan, 90: 1, 30-6.

ANDERSON , TJ. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J Am Coll Cardiol. 1995 Nov 1; 26(5): 1235-41.

ANDERSON, D.E. & CHESNEY, M.A. Gender-specific association of perceived stress and inhibited breathing pattern. Int J Behav Med. 2002; 9(3): 216-27.

ANDERSON, D.E. et al. Association of high resting end tidal CO2 with carotid artery thickness in women, but not men. J Hypertens. 2001 Mar; 19(3): 459-63.

ANDERSON, D.E. et al. Cardiorenal effects of behavioral inhibition of breathing. Biol Psychol. 1998 Sep; 49(1-2): 151-63.

ANDERSON, D.E. et al. High end tidal CO2 association with blood pressure response to sodium loading in older adults. J Hypertens. 1996 Sep; 14(9): 1073-9.

ANDERSON, D.E. et al. Inhibited breathing decreases renal sodium excretion. Psychosom Med. 1995 Jul-Aug; 57(4): 373-80.

ANDERSON, D.E. et al. Preavoidance hypercapnia and decreased hematocrit in micropigs. Physiol Behav. 1996 Apr-May; 59(4-5): 857-61.

ANDERSON, D.E. Respiratory psychophysiology in hypertension research. Behav Modif. 2001 Sep; 25(4): 606-20.

ANDERSON, D.K et al. Effects of prenatal stress on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area (SDN-POA) of the rat brain. Brain Res, 1985 Apr, 332-1, 113-8.

ANDERSON, K.O. et al. Stress induces alteraction of esophageal pressures in healthy volunteers and non-cardiac chest pain patients. Dig Dis Sci, 1989 Jan, 34: 1, 83-91.

ANDERSON, R.H. et al. Relationships between sexual activity, plasma testosterone, and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in prenatally stresed and non-stressed rats. Brain Res, 1986 Apr, 370: 1, 1-10.

ANDERSSON, S. & FINSET, A. Heart rate and skin conductance reactivity to brief psychological stress in brain-injured patients. J Psychosom Res, 1998 Jun, 44: 6, 645-56.

ANDREANO, J.M. & CAHILL, L. Glucocorticoid release and memory consolidation in men and women. Psychol Sci, 2006 Jun; 17(6): 466-70.

ANDRÉN, L. et al. Stress and platelet activation. Acta Haematol, 1983, 70: 5, 302-6.

ANDREOLI, A. et al. Stress, dépression, immunité: nouvelles perspectives de recherche dans le domaine de la psycho-immunologie. Ann. Méd-psychol., 1989, 147, nº 1, 35-46.

ANDRE-PETERSSON, L. et al. Adaptive behavior in stressful situations and stroke incidence in hypertensive men: results from prospective cohort study «men born in 1914» in Malmo, Sweden. Stroke. 2001 Aug; 32(8): 1712-20.

ANFOSSI, G. et al. Role of cathecolamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. Eur J Clin Invest, 1996 May, 26: 5, 353-70.

ANGIOLILLO, A.L. et al. Interleukin-15 promotes angiogenesis in vivo. Biochem Biophys Res Commun, 1997 Apr, 233: 1, 231-7.

ANGIONI, S. et al. Corticotropin-releasing hormone modulates cytokines release in cultured human peripheral blood mononuclear cells. Life Sci. 1993; 53(23): 1735-42.

ANISMAN, H. & MERALI, Z. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. Ann Med. 2003; 35(1): 2-11.

ANISMAN, H. et al. Cytokines as a stressor: implications for depressive illness. Int J Neuropsychopharmacol. 2002 Dec; 5(4): 357-73.

ANTON, P.A. et al. Neuroinmunomodulation in inflammatory bowel disease. How far from "brech" to "bedside". Ann N Y Acad Sci, 1998 May, 840: 723-34.

ANTONOV, K. et al. Headache in Sweden: the importance of working conditions. Headache, 1997 Apr, 37: 4, 228-34.

AONO, T. Hormonal control of lactation. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi, 1990 Aug, 42: 8, 867-72.

AOYAMA, N. et al. Helicobacter pylori-negative peptic ulcer in Japan: which contributes most to peptic ulcer development, Helicobacter pylori, NSAIDS or stress? J Gastroenterol. 2000; 35 Suppl 12: 33-7.

AOYAMA, N. et al. Peptic ulcers after the Hanshin-Awaji earthquake: increased incidence of bleeding gastric ulcers. Am J Gastroenterol. 1998 Mar; 93(3): 311-6.

APARICIO LEGARZA, M.I. et al. Increased density of glutamate/N-methyl-D-aspartate receptors in putamen from. Neurosci Lett, 1998 Jan, 241: 2-3, 143-6.

APPELS, A. & MULDER, P. Excess fatigue as a precursor of myocardial infarction. Eur Heart J. 1988 Jul; 9(7): 758-64.

APROXIMACIÓN GENERAL AL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD ASMÁTICA. CESEA. Foco: Asma. U.D.I. Glaxo. 1994.

APTEL, M. & CNOCKAERT, J.C. Stress and work musculoskeletal disorders of the upper extremities. Tutb Newlestter nº19-20 Sep 2002.

APTEL, M. & CNOCKAERT, J.C. Work-related musculoskeletal disorders of the upper limb. Joint Bone Spine. 2002 Dec; 69(6): 546-55.

ARAKAWA, T. et al. Has Helicobacter pylori eradication for peptic ulcer been overrated? Intern Med. 2004 Mar; 43(3): 179-83.

ARANGO LÓPEZ, C. Neuroimagen, retos ante el nuevo siglo, "Neuroimagen estructural en primeros brotes de esquizofrenia". I Congreso Virtual de Psiquiatría. 1 de febrero-15 de Marzo 2000 [citado 24 de Octubre de 2005]. Disponible en: hhttp: //www.psiquiatría.com/congreso/mesas/mesa 16/conferencias 16.

ARBUES LACADENA, J. "Dismenorrea". En Protocolos asistenciales de Ginecología y Obstetricia. Tomo II. S.E.G.O. 1994.

ARCK, P.C. et al. Indications for a 'brain-hair follicle axis (BHA)': inhibition of keratinocyte proliferation and up-regulation of keratinocyte apoptosis in telogen hair follicles by stress and substance P. FASEB J. 2001 Nov; 15(13): 2536-8. Epub 2001 Sep 17.

ARCK, P.C. et al. Mast cell deficient and neurokinin-1 receptor knockout mice are protected from stress-induced hair growth inhibition. J Mol Med. 2005 May; 83(5): 386-96. Epub 2005 Mar 10.

ARCK, P.C. et al. Stress inhibits hair growth in mice by induction of premature catagen development and deleterious perifollicular inflammatory events via neuropeptide substance P-dependent pathways. Am J Pathol. 2003 Mar; 162(3): 803-14.

ARENAS MIRANE, J.I. "Úlcera péptica". En Aspecto Humano de la Patología Gastrointestinal. Consejos prácticos. Glaxo. 1995.

ARICI, A. et al. Increased levels of interleukin-15 in the peritoneal fluid of women with endometriosis: inverse correlation with stage and depth of invasion. Hum Reprod. 2003 Feb; 18(2): 429-32.

ARIYO, A.A. et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Circulation. 2000 Oct 10; 102(15): 1773-9.

ARMANDO, I et al. Stress increases endogenous benzodiazepine receptor ligand-monoamine oxidase inhibitory activity (tribulin) in rat tissues. J Neural Transm, 1988, 71: 1, 29-37,

ARMARIO, P. et al. Blood pressure reactivity to mental stress task as a determinant of sustained hypertension after 5 years of follow-up. J Hum Hypertens. 2003 Mar; 17(3): 181-6.

ARNETZ, B.B. et al. Stress and psoriasis: psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure. Psychosom Med. 1985 Nov-Dec; 47(6): 528-41.

ARNOLD, S.E. "Neuroanatomía". En Bases Biológicas de la función normal y patológica del cerebro. Frazer A./Molinoff P.B./Winokur A. Espaxs. Barcelona. 1996.

ARONSON, A.E. et al. Adductor spastic dysphonia as a sign of essential (voice) tremor. J Speech Hear Disord, 1981 Feb, 46: 1, 52-8.

ARRIGHI, J.A, et al. Myocardial blood-flow response during mental stress in patients with coronary artery disease. Lancet. 2000 Jul 22; 356(9226): 310-1.

ARSLANAGIC, N. & ARSLANAGIC, R. Effect of psychological trauma caused by war on manifestations of psoriasis. Med Arh. 2003; 57(3): 145-7.

ARTHUR, C.M. et al. Cardiovascular reactivity to mental arithmetic and cold pressorin African Americans, Caribbean Americans, and white Americans. Ann Behav Med. 2004 Feb; 27(1): 1-2.

ASAKAWA, A. et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. Neuroendocrinology. 2001 Sep; 74(3): 143-7.

ASENSIO, E. et al. Conceptos actuales sobre la muerte súbita. Gac. Med. Mex. Vol. 141, Nº 2, 2005.

ASKENASY, J. J. et al. The impact of missile warfare on self-reported sleep quality. Part I. Sleep, 1996 Jan, 19: 1, 47-51.

ASPIROZ F. Fisiología de la motilidad gástrica. Gastrum. Abril 1986.19-27.

AU, C.L. et al. Bombesin regulation of adrenocorticotropin release from ovine anterior pituitary cells. Peptides, 1997, 18: 7, 995-1000.

AUKRUST, P. et al. Cytokyne network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol, 1999 Feb, 83: 3, 376-82.

AUSLANDER, W.F. et al. Family stress and resources: potential areas of intervention in children recently diagnosed with diabetes. Health Soc Work. 1993 May; 18(2): 101-13.

AVERY JONES/GUMMER/LENNARD JONES. Gastroenterología Clínica. 2ª edición. Ed. Nueva Editorial Interamericana. Mexico. 1971.

AVETISOV, E.S. et al. Effects of acute psychogenic stress on the state of several functions of tha visual analyzer. Vestn Oftalmol, 1991 Jan, 107: 1, 17-9.

AXELROD, J. et al. Stress hormones: their interaction and regulation. Science, May 1984, 224: 4, 452-459.

AXTELIUS, B. et al. Therapy-resistant periodontitis. Psychosocial characteristics. J Clin Periodontol, 1998 Jun, 25: 6, 482-91.

AYENSU, W.K. et al. Effects of chronic mild stress on serum complement activity, saccharin preference, and corticosterone levels in Flinders lines of rats. Physiol Behav, 1995 Jan, 57: 1, 165-9.

AYUSO GUTIÉRREZ, J.L. "Justificación y desarrollo de la Psiconeuroinmunología". En Psiconeuroendocrinología. Editorial Universidad Complutense. Madrid. 1988.

BACHEN, E.A. et al. Effects of hemoconcentration and sympathetic activation on serum lipid responses to brief mental stress. Psychosom Med. 2002 Jul-Aug; 64(4): 587-94.

BACHETTI, T. et al. Activation and role of the tumor necrosis factor-alpha in congestive heart failure. Cardiologia, 1996 Apr, 41: 4, 343-7.

BACHORIK, P.S., LEVY, R.I., RIFKIND, B.M. "Lípidos y dislipoproteinemias". En Diagnóstico y Tratamientos Clínicos por el Laboratorio. J.Bernard Henry. Ed. Científicas y Técnicas. 9ª Edición (esp.). Barcelona. 1993.

BACHUS, S.E. et al. Abnormal cholecystokinin mRNA levels in entorhinal cortex of schizophrenics. J Psychiatr Res, 1997 Mar, 31: 2, 233-56.

BACHUS, S.E. et al. The neuropathology of schizophrenia. J Clin Psychiatry, 1996, 57 Suppl 11: 72-83.

BACON, S.L. Changes in plasma volume associated with mental stress ischemia in patients with coronary artery disease. Int J Psychophysiol. 2006 Aug; 61(2): 143-8.

BADIMÓN, L.; PEDREÑO, J.; BADIMÓN, J.J. "Relaciones de la pared vascular con las células sanguíneas". En Enfermedad Vascular e Hipertensión Arterial. Javier Díez. Harcourt Brace de España. Madrid. 1997.

BADIMÓN, L.; ROYO, T.; BADIMÓN, J.J. "Plaquetas y trombosis". En Trombosis, fármacos y enfermedad cerebrovascular. J.Uriach & Cía. Barcelona. 1995.

BAILLY, D. & DEWAILLY, D. "Anxiété et endocrinologie". En Stress, anxiété et pathologies médicales. Servant D./Parquet Ph-J. Masson. París. 1995.

BAIREY MERZ, C.N. et al. Cardiovascular stress response and coronary artery disease: evidence of an adverse postmenopausal effect in women. Am Heart J, 1998 May, 135: 5 Pt 1, 881-7.

BAIREY MERZ, C.N. et al. Psychosocial stress and cardiovascular disease: pathophysiological links. Behav Med. 2002 Winter; 27(4): 141-7.

BAIREY, C.N. et al. Mental stress as an acute trigger of ischemic left ventricular dysfunction and blood pressure elevation in coronary artery disease. Am J Cardiol, 1990 Nov, 66: 16, 28G-31G.

BAKER, J.R. et al. Neuropeptide W acts in brain to control prolactin, corticosterone, and growth hormone release. Endocrinology. 2003 Jul; 144(7): 2816-21.

BALASCH CORTINA, J. "Amenorrea secundaria". En Casos Clínicos en Obstetricia y Ginecología. Serie Salvat. Vol. I. Ediciones Científicas y Técnicas. Masson-Salvat, 1992.

BALASCH CORTINA, J. "Dismenorrea". En Casos Clínicos en Obstetricia y Ginecología. Serie Salvat. Vol I. Ediciones Científicas y Técnicas. Masson-Salvat, 1992.

BALASCH CORTINA, J. "Hemorragia uterina disfuncional". En Casos Clínicos en Obstetricia y Ginecología. Serie Salvat. Vol.I. Ediciones Científicas y Técnicas. Masson-Salvat, 1992.

BALASCH CORTINA, J. "Incontinencia urinaria". En Casos Clínicos en Obstetricia y Ginecología. Vol II. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona. 1992.

BALASCH CORTINA, J. "Prurito vulvar". En Casos Clínicos en Obstetricia y Ginecología. Vol II. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona. 1992.

BALASCH CORTINA, J. "Síndrome de tensión premenstrual". En Casos Clínicos en Obstetricia y Ginecología. Vol II. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona. 1992.

BALL, W.A.; MORRISON, A.R.; ROS, R.J. "El ciclo del sueño". En Bases Biológicas de la función normal y patológica del cerebro. Frazer A./Molinoff P.B./Winokur A. Espaxs. Barcelona. 1996.

BALLÚS PASCUAL, C. "Tratamiento farmacológico en neurosis y trastornos psicosomáticos". En Psicofarmacología Aplicada. E. Gonzalez Monclús. Organón Española. 1993.

BALOYIANNIS, S.J. The role of the disruption of blood brain barrier in the pathogenesis of multiple sclerosis. Encephalos vol. 40, 4. Oct-Dec. 2003.

BALUK, P. Neurogenic inflammation in skin and airways. J Investig Dermatol Symp Proc, 1997 Aug, 2: 1, 76-81.

BANSEVICIUS, D. et al. Mental stress of long duration: EMG activity, perceived tension, fatigue, and pain development in pain-free subjects. Headache, 1997 Sep, 37: 8, 499-510.

BARAKAT, L.P. et al. Families surviving childhood cancer: a comparison of posttraumatic stress symptoms with families of healthy children. J Pediatr Psychol. 1997 Dec; 22(6): 843-59.

BARAM, T.Z. et al. Development neurobiology of stress response: multilevel regulation of corticotropin-releasing hormone function. Ann N Y Acad Sci, 1997 Apr, 814: 252-65.

BARAM, T.Z. et al. The CRF1 receptor mediates the excitatory actions of corticotropin releasing factor (CRF) in the developing rat brain: in vivo evidence using a novel, selective, non-peptide CRF receptor antagonist. Brain Res, 1997 Oct, 770: 1-2, 89-95.

BARCELÓ, P. "Edema idiopático y gestacional". En Edemas. Jano 1-17 Sep 1992. vol LIII nº 106; 49-51.

BARCLAY, G.R. et al. Effect of cold-induced pain on salt and water transport in the jejunum. Gastroenterology, 1988 Apr, 94: 4, 994-8.

BARCLAY, G.R. et al. Effect of psychological stress on salt and water transport in the human jejunum. Gastroenterology, 1987 Jul, 93: 1, 91-7.

BARKER, E. et al. Immunologic abnormalities associated with chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis, 1994 Jan, 18 Suppl 1: S136-41.

BARLOW, D.H. Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspective of emotion theory. Am Psychol. 2000 Nov; 55(11): 1247-63.

BARNES, P.J. Regulatory peptides in the respiratory system. Experientia Suppl, 1989, 56: 317-33.

BARNES, V et al. Stress, stress reduction, and hypertension in African Americans: an update review. J Natl Med Assoc, 1997 Jul, 89: 7, 764-76.

BARNES, V.A. et al. Ethnicity and socioeconomic status : impact on cardiovascular activity at rest and during stress in youth with a family history of hypertension. Ethn Dis. 2000 Winter; 10(1): 4-16.

BARNETT, P.A. et al. Psychological stress and the progression of carotid artery disease. J Hypertens, 1997 Jan, 15: 1, 49-55.

BARON, R.S. et al. Social support and immune function among spouses of cancer patients. J Pers Soc Psychol. 1990 Aug; 59(2): 344-52.

BARRACLOUGH, J. et al. Life events and breast cáncer prognosis. BMJ, 1992 Apr, 304: 6834, 1078-81.

BARRAQUER BORDÁS, LLUIS. El sistema nervioso como un todo. La persona y su enfermedad. Ed. Paidós. Fundación Vidal i Barraquer. 1ª Edición. 1995.

BARREAU, F. et al. Neonatal maternal deprivation triggers long term alterations in colonic epithelial barrier and mucosal immunity in rats. Gut. 2004 Apr; 53(4): 501-6.

BARREAU, F. et al. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats. Gastroenterology. 2004 Aug; 127(2): 524-34.

BARRIA, A et al. Ovarian steroidal response to gonadotropins and beta-adrenergic stimulation is enhanced in polycystic ovary syndrome: role of sympathetic innervation. Endocrinology. 1993 Dec; 133(6): 2696-703.

BARTH, J. et al. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. Psychosom Med. 2004 Nov-Dec; 66(6): 802-13.

BARTOLOMÉ MARTÍNEZ, Mª. P. "Algias faciales atípicas". En Cefaleas. Aspectos clínicos y terapeúticos. Moreno Martinez/Esfarm.1987.

BARTOLOMUCCIM A. et al. Selective enhancement of spatial learning under chronic psychosocial stress. Eur J Neurosci. 2002 Jun; 15(11): 1863-6.

BARTROP, R.W. et al. Depressed lymphocyte function after bereavement. Lancet. 1977 Apr 16; 1(8016): 834-6.

BARTYS, S. et al. A prospective study of psychosocial risk factors and absence due to musculoskeletal disorders—implications for occupational screening. Occup Med (Lond). 2005 Aug; 55(5): 375-9.

BASHEER, R. et al. REM sleep deprivation increases the levels of tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA in the locus coeruleus. Brain Res Mol Brain Res, 1998 Jun, 57: 2, 235-40.

BASKAYA, M.K. et al. Regional brain polyamine levels in permanent focal cerebral ischemia. Brain Res. 1997 Jan 9; 744(2): 302-8.

BASSIOUNY, H.S. et al. Hemodinamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. J Vasc Surg, 1994 Mar, 19: 3, 426-34.

BASTIANETTO, S. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage. Brain Res Mol Brain Res, 1999 Mar, 66: 1-2, 35-41.

BASTIN, C. Psychological profile with Cushing disease. Sem Hop, 1981 Nov 18-25, 57: 43-44, 1819-21.

BAUM A. & GRUNBERG N. "Measurement of Stress Hormones". En Measuring Stress. Cohen S./Kessler C./Gordon L.U. Oxford University Press. New York, 1995.

BAUMGARTEN, C.R. et al. Effects of beta-endorphin on nasal allergic inflammation. Clin Exp Allergy. 2002 Feb; 32(2): 228-36.

BAVERS, M.S. & FRAZER, A. "Trastornos del estado de ánimo". En Bases Biológicas de la función normal y patológica del cerebro. Frazer A./Molinoff P.B./Winokur A. Espaxs. Barcelona. 1996.

BAYÉS DE LUNA, A. & OTER, R. "Arritmias". En Cardiología. Bayés/Soler. Doyma. Barcelona. 1986.

BAYÉS, R. Psiconeuroinmunología, salud y enfermedad. C. Med. Psicossom, nº 30, 1994, 28-34.

BEARD, R. et al. Psychological and somatic factors in women with pain due to pelvic congestion. Adv Exp Med Biol, 1988, 245: 413-21.

BEATON, R.D. et al. Self-reported symptoms of stress with temporomandibular disorders: comparisons to healthy men and women. J Prosthet Dent, 1991 Feb, 65: 2, 289-93.

BEBO, B.J. et al. Hypothesis: a possible role for mast cells and their inflammatory mediators in the pathogenesis of autoimmune encephalomyelitis. J Neurosci Res. 1996 Aug 15; 45(4): 340-8.

BECK, L. et al. Role and significance of citokynes in the development of cardiac insufficiency. Arch Mal Coeur Vaiss, 1998 Dec, 91: 12 Suppl, 27-30.

BECKER, L.C. et al. Left ventricular, peripheral vascular, and neurohumoral responses to mental stress in normal middle-aged men and women. Reference Group for the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia (PIMI) Study. Circulation, 1996 Dec, 94: 11, 2768-77

BECKHAM, J.C. et al. Ambulatory monitoring and physical health report in Vietnam veterans with and without chronic posttraumatic stress disorder. J Trauma Stress. 2003 Aug; 16(4): 329-35.

BELKIC, K.L. et al. Is job strain a major source of cardiovascular disease risk? Scand J Work Environ Health. 2004 Apr; 30(2): 85-128.

BELLIDO, C. "Reproducción en el varón". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

BELLOCH I FUSTER, A. & BAÑOS RIVERA, R. "Estrés y esquizofrenia". En Estrés y Psicopatología. Buendía Vidal J. Ed. Pirámide. Madrid. 1993.

BELLUCO, C. et al. Interleukin-6 blood level is associated with circulating carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2000 Mar; 7(2): 133-8.

BELMONTE VICENTE, A. "Efectos de agonistas y antagonistas benzodiazepínicos y de la buspirona en el estrés". Jano 19-25 Mayo 1995. vol XLIX, nº 1125.

BEN ELIYAHU, S. et al. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppresing natural killer cell activity. Int J Cáncer, 1999 Mar, 80: 6, 880-8.

BENDTSEN, L. et al. Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum, 1997 Jan, 40: 1, 98-102.

BENES, F.M. The role of stress and dopamine-GABA interactions in the vulnarability for schizophrenia. J Psychiatr Res, 1997 Mar, 31: 2, 257-75.

BENGOCHEA, O & GONZALO, L.M. Effect of chronic alcoholism on the human hippocampus. Histol Histopathol. 1990 Jul; 5(3): 349-57.

BENIGHT, C.C. et al. Psychological stress and myocardial perfusion in coronary disease patients and healthy controls. J Psychosom Res, 1997 Feb, 42: 2, 137-44.

BENÍTEZ BAENA, R. et al. Citocinas y sistema inmune. Jano 6-12 Feb 1998. vol LIV, nº 1242, 56-62.

BENJAMIN, I.J. et al. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. Circ. Res, 1998 Jul, 83: 2, 117-32.

BENNETT, E. et al. Life stress and non-ulcer dyspepsia: a case-control study. J Psychosom Res, 1991, 35: 4-5, 579-90.

BENNETT, E.J. et al. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. Gut, 1998 Aug, 43: 2, 256-61.

BENNETT, R.M. et al. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. J Rheumatol, 1997 Jul, 24: 7, 1384-9.

BENSCHOP, R.J. et al . Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. Brain Behav Immun, 1996 Jun, 10: 2, 77-91.

BENSCHOP, R.J. et al. Chronic stress affects immunologic but not cardiovascular responsiveness to acute psychological stress in humans. Am J Physiol, 1994 Jan, 266: 1 Pt 2, R75-80.

BENSCHOP, R.J. et al. Modulation of the immunologic response to acute stress in humans by beta-blockade or benzodiazepines. FASEB J, 1996 Mar, 10: 4, 517-24.

BENSI, N. et al. Chronic immobilization stress reduces sodium intake and renal excretion in rats. Physiol Behav, 1997 Dec, 63: 6, 1391-6.

BENYÓ, Z. et al. Opiate receptor-mediated mechanisms in the regulation of cerebral blood flow. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1996 Win, 8: 4, 326-57.

BERARD, R.M. et al. Depressive disorders in an out-patient oncology setting: prevalence, assessment, and management. Psychooncology, 1998 Mar, 7: 2, 112-20.

BEREK, J.S. et al. Serum interleukin-6 levels correlate with disease status in patients with epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 1991 Apr; 164(4): 1038-42; discussion 1042-3.

BERGHUIS, J.P. et al. Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis. J Psychosom Res, 1996 Oct, 41: 4, 313-25.

BERGLUND, A.L. et al. Predictive factors of the outcome of primary surgical treatment of stress incontinence in women. Scand J Urol Nephrol, 1997 Feb, 31: 1, 49-55.

BERK, M. et al. Acute phase proteins in major depression. J Psychosom Res, 1997 Nov, 43: 5, 529-34.

BERMÚDEZ, J et al. Reactividad cardiovascular ante el estrés y su vinculación con variables comportamentales. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Suplemento 2, 1997.

BERNAL SPREKELSEN, M. et al. Sudden deafness and stress. A retrospective análisis. Acta Otorrinolaringol Esp. 1990 Mar-Apr; 41(2): 93-5.

BERNARD, B.P. Work-related musculoskeletal disorders and psychosocial factors. En Musculoskeletal Disorders and Workplace Factors. NIOSH. July 1997.

BERNARDIS, L.L. et al. The dorsomedial hypothalamic nucleus revisited: 1998 update. Proc Soc Exp Biol Med, 1998 Sep, 218: 4, 284-306.

BERNARDY, N.C. et al. Altered cortisol response in sober alcoholics: an examination of contributing factors. Alcohol, 1996 Sep, 13: 5, 493-8.

BERNEA, V. et al. Stress and atopic dermatitis. Dermatol Psychosom 2001; 2: 205-207.

BERNTSON, G.G. et al. Autonomic cardiac control. III. Psychological stress and cardiac response in autonomic space as revealed by pharmacological blockades. Psychophysiology, 1994 Nov, 31: 6, 599-608.

BERROCAL, A.; JALON, J.I ; GONZÁLEZ BARÓN, M. "Biología de la célula neoplásica (I): Principios de la carcinogénesis". En Oncología Clínica 1. Fundamentos y Patología. González Barón M./Ordoñez A./García de Paredes M.L: /Feliu J./Zamora P. Interamericana-McGraw-Hill. 1ª Edición. Madrid. 1992.

BERSTAD, A. et al. Functional dyspepsia-a stress disease. Tidsskr Nor Laegeforen, 1992 May 10, 112: 12, 1603-4.

BESEDOVSKY, H.O. et cols. Immunoneuroendocrine interactions. J. Immunol. 135: 750s-754s. 1985.

BETANCUR, C. et al. Corticosteroid regulation of IL-1 receptors in the mouse hippocampus: effects of glucocorticoid treatment, stress, and adrenalectomy. Neuroendocrinology, 1994 Feb, 59: 2, 120-8.

BHATNAGAR, S. et al. Hippocampal cholinergic blockage enhances hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. Brain Res. 1997 Aug, 766: 1-2, 244-8.

BIAGINI, G. et al. Postnatal maternal separation during the stress hyporesponsive period enhances the adrenocortical response to novelty in adult rats by affecting feedback regulation in the CA1 hippocampal field. Int J Dev Neurosci, 1998 Jun, 16: 3-4, 187-97.

BIERHAUS, A. et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Feb 18; 100(4): 1920-5. Epub 2003 Feb 10.

BILEVICIUTE, Y. et al. Expression of corticotropin-releasing factor in the peripheral nervous system of the rat. Neuroreport, 1997 Sep, 8: 14, 3127-30.

BIONDI, G et al. Is there a hypercoagulable state in military fighter pilots ? Aviat Space Environ Med. 1996 Jun ; 67(6) : 568-71.

BIONDI, M. et al. Can loss and grief activate latent neoplasia? A clinical case of possible interaction between genetic risk and stress in breast cáncer. Psychother Psychosom, 1996 Mar, 65: 2, 102-5.

BIONDI, M. et al. Psychological stress, neuroimmunomodulation, and susceptibility to infectious diseases in animals and man: a rewiew. Psycother Psychosom, 1997, 66: 1, 3-26.

BIRKETVEDT, G.S. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the night eating syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002 Feb; 282(2): E366-9.

BIRKS, E.J. et al. The role of nitric oxide and cytokines in heart failure. Coron Artery Dis, 1997 Jun, 8: 6, 389-402.

BIRNBAUM, G. et al. Heat shock or stress proteins and their role as autoantigens in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci, 1997 Dec, 835: 157-67.

BISHOP, G.D. Job demands, decisional control, and cardiovascular responses. J Occup Health Psychol. 2003 Apr; 8(2): 146-56.

BJÖRNSTEDT BENERMO, M. On the genetic variation of interleukin-6 in health and coronary heart disease. Tesis Doctoral. Karolinska Institutet. Stockholm 2005.

BJÖRNTORP, P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. Nutrition, 1997 Sep, 13: 9, 795-803.

BJÖRNTORP, P. et al. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med, 1999 May, 16: 5, 373-83.

BJÖRNTORP, P. Neuroendocrine perturbations as a cause of insulin resistance. Diabetes Metab Res Rev, 1999 Nov, 15: 6, 427-41.

BJÖRNTORP, P. Stress and cardiovascular disease. Acta Physiol Scand Suppl, 1997, 640; 144-8.

BLACK, D.W. et al. Gulf War veterans with anxiety: prevalence, comorbidity, and risk factors. Epidemiology. 2004 Mar; 15(2): 135-42.

BLACK, P.H. & GARBUTT, L.D. Stress, inflammation and cardiovascular disease. J Psychosom Res. 2002 Jan; 52(1): 1-23.

BLACK, P.H. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. Brain Behav Immun. 2002 Dec; 16(6): 622-53.

BLAIR, S.J. et al. Role of neuropeptides in pathogenesis of reflx sympathetic. Dystrophy. Acta Orthop Belg, 1998 Dec, 64: 4, 448-51.

BLANCO RUIZ, Mª.S.; NAVIA, V.A. Factores psicosociales y cáncer: una revisión crítica. Estudios de Psicología, nº 25, 1986.

BLANCO, L.E. et al. Alpha1-Antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. Med Hypotheses. 2005; 64(4): 759-69.

BLASK, D.E. et al. Growth and fatty acid metabolism of human breast cancer (MCF-7) xenografts in nude rats: impact of constant light-induced nocturnal melatonin suppression. Breast Cancer Res Treat. 2003 Jun; 79(3): 313-20.

BLASK, D.E. et al. Light during darkness, melatonin suppression and cancer progression. Neuro Endocrinol Lett. 2002 Jul; 23 Suppl 2: 52-6.

BLEICH, A. et al. Possible relationship between psychological stress and bleeding erosive upper gastrointestinal lesions. Harefuah, 1996 Jul, 131: 1-2, 7-9, 72, 71.

BLEICH, S. et al. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with hippocampal volume reduction in females with alcoholism. J Neural Transm. 2003 Apr; 110(4): 401-11.

BLOOD, G.W. et al. Subjective anxiety measurements and cortisol responses in adults who stutter. J Speech Hear Res, 1994 Aug, 37: 4, 760-8.

BLOOD, I. M. et al. The effects of life stressors and daily stressors on stuttering. J Speech Lang Hear Res, 1997 Feb, 40: 1, 134-43.

BLUMENTHAL, J..A. et al. Mental stress-induced ischemia in the laboratory and ambulatory ischemia during daily life. Association and hemodynamic features. Circulation. 1995 Oct 15; 92(8): 2102-8.

BLUMENTHAL, J.A. et al. Stress management and exercise training in cardiac patients with myocardial ischemia. Effects on prognosis and evaluation of mechanisms. Arch Intern Med, 1997 Oct, 157: 19, 2213-23.

BLUNDELL, J. E. Serotonin, manipulations and the structure of feeding behaviour. Appetite, 1986, Suppl: 39-56.

BOERMEESTER, M.A. et al. Interaction between breast cáncer, psychosocial stress and the immune response. Ned Tijdschr Geneeskd, 1999 Apr, 143: 16, 838-42.

BOLAND, J. "Le concept biologique du processus de stress". En Stress et Cardiologíe. Fontaine O./Kulbertus H./Étienne A.-M. Masson. París. 1996.

BOLTWOOD, M.D. et al. Anger report predicts coronary artery vasomotor response to mental stress in atherosclerotic segments. Am J Cardiol. 1993 Dec 15; 72(18): 1361-5.

BONDE, J.P. Semen quality in welders before and after three weeks of non-exposure. Br J Ind Med. 1990 Aug; 47(8): 515-8.

BONGERS, P.M. et al. Psychosocial factors at work and musculoskeletal disease. Scand J Work Environ Health. 1993 Oct; 19(5): 297-312.

BONINI, S. et al. Nerve growth factor and asthma. Allergy. 2002; 57 Suppl 72: 13-5. Review. Erratum in: Allergy. 2003 Apr; 58(4): 366.

BONNEAU, R.H. et al. Differential effects of stress-induced adrenal function on components of the herpes simplex virus-specific memory cytotoxic T-lymphocyte response. J Neuroimmunol, 1998 Mar, 82: 2, 191-9.

BONNET, C. et al. Influence of a 1 h immobilization stress on sleep states and corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP or ACTH18-39, Ph-ACTH18-39) brain contents in the rat. Brain Res, 1997 Mar, 751: 1, 54-63.

BONNET, M.H. & ARAND, D.L. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. Psychosom Med. 1998 Sep-Oct; 60(5): 610-5.

BORGHI, C. et al. Serum cholesterol levels, blood pressure response to stress and incidence of stable hypertension in young subjects with high normal blood pressure. J Hypertens. 2004 Feb; 22(2): 265-72.

BORNSTEIN, R.A. et al. A survey of Tourette syndrome patients and their families: the 1987 Ohio Tourette Survey. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1990 Summer, 2: 3, 275-81.

BORNSTEIN, S.R. et al. Plasma leptin levels are increased in survicors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. J Clin Endocrinol Metab, 1998 Jan, 83: 1, 280-3.

BORRAS, F. Sida: aportaciones desde la psiconeuroinmunología. Rev. Psicol. Gral y Aplic. 1994; 47: 225-9.

BORSODY, M.K. et al. Influence of corticotropin-releasing hormone on electrophysiological activity of locus coeruleus neurons. Brain Res, 1996 Jun, 724: 2, 149-68.

BOSCARINO, J.A. & CHANG, J. Higher abnormal leukocyte and lymphocyte counts 20 years after exposure to severe stress: research and clinical implications. Psychosom Med. 1999 May-Jun; 61(3): 378-86.

BOSCARINO, J.A. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. Ann N Y Acad Sci. 2004 Dec; 1032: 141-53.

BOSCH, J.A. et al. Salivary MUC5B-mediated adherence (ex vivo) of Helicobacter pylori during acute stress. Psychosom Med, 2000 Jan, 62: 1, 40-9.

BOSCH. J.A et al. Stress as a determinant of saliva-mediated adherence and coadherence of oral and nonoral microorganisms. Psychosom Med. 2003 Jul-Aug; 65(4): 604-12.

BOSMA, H. et al. Two alternative job stress models and the risk of coronary heart disease. Am J Public Health, 1998 Jan, 88: 1, 68-74.

BOTCHKAREV, V.A. Neurotrophins and their role in pathogenesis of alopecia areata. J Investig Dermatol Symp Proc. 2003 Oct; 8(2): 195-8.

BOTCHKAREV, V.A. Stress and the hair follicle: exploring the connections. Am J Pathol. 2003 Mar; 162(3): 709-12.

BOUDARENE, M. et al. Study of the stress response: role of anxiety, cortisol and DHEAs. Encephale. 2002 Mar-Apr; 28(2): 139-46.

BOULOUMIE, A. et al. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. FASEB J, 1999 Jul, 13: 10, 1231-8.

BOULOUMIÉ, A. et al. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. Circ Res, 1998 Nov, 83: 10, 1059-66.

BOUYER, J.J. et al. Reaction of sleep-wakefulness cycle to stress related to differences in hypothalamo-pituitary-adrenal axis reactivity in rat. Brain Res, 1998 Aug, 804: 1, 114-24.

BOUZAS, E.A. et al. Central serous choriorretinopathy in endogenous hypercortisolism. Arch Ophthalmol, 1993, 111: 9, 1229-33.

BOYCE, W.T. et al. Adrenocortical and behavioral predictors of immune responses to starting school. Pediatr Res. 1995 Dec; 38(6): 1009-17.

BOYLES, S.H. et al. Life event stress and the association with spontaneous abortion in gravid women at an urban emergency department. Health Psicol.. 2000 Nov; 19(6): 510-4.

BOYSEN, G. et al. Homocysteine and risk of recurrent stroke. Stroke. 2003 May; 34(5): 1258-61. Epub 2003 Apr 17.

BRACKETT, C.D. & POWELL, L.H. et al. Psychosocial and physiological predictors of sudden cardiac death after healing of acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 1988 May, 61: 13, 979-83.

BRADLEY, L.A. et al. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors. Am J Gastroenterol, 1993 Jan, 88: 1, 11-9.

BRAJAC, I. et al. Roles of stress, stress perception and trait-anxiety in the onset and course of alopecia areata. J Dermatol. 2003 Dec; 30(12): 871-8.

BRAKE, W.G. et al. Influence of perinatal factors on the nucleus accumbens dopamine response to repeated stress during adulthood: an electrochemical study in the rat. Neuroscience, 1997 Apr, 77: 4, 1067-76.

BRANDENBERBER, G. Evaluation des effects hormonaux d'une contrainte environnementale: aspects methodologiques. Le Travail Humaine. Tomo 55, nº 3/1992, 211-218.

BRAUCHLI, P. Comparative study of the psychophysiologic relaxation effects of an optic-acoustic mind machine with relaxation music. Z Exp Angew Psychol, 1993, 40: 2, 179-93.

BRAUN, A. et al. Role of nerve growth factor in a mouse model of allergic airway inflammation and asthma. Eur J Immunol. 1998 Oct; 28(10): 3240-51.

BRAUNWALD, E. "Molestias torácicas y palpitaciones". En Harrison: Principios de Medicina Interna. Braunwald/ Esselbacher/ Petersdorf/ Wilson/Martin/Fauci. Interamericana / Mc Graw-Hill. Undécima edición (7ª en español). Tomo II. 1989.

BRAVO ORTÍZ, M.F. Esquizofrenia. Medicine. 1994; 6(67), 2959-2968.

BRAVO, M.P. "Epidemiología del cáncer". En Oncología Clínica 1. Fundamentos y Patología General. González Barón M./Ordoñez A./García de Paredes M.L/Feliu J./Zamora P. Interamericana-McGraw-Hill. 1ª Edición. Madrid. 1992. Pags 80-102.

BREARD, J. et al. "Organization and functional Relevance of Neuroimmune Notworks". En Stress, the Immune system and Psychiatry. B.E. Leonard/K. Miller. Wiley.1995.

BREIVIK, T. et al. Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. Eur J Oral Sci, 1996 Aug, 104: 4 (Pt 1), 327-34.

BREMNER, J.D. Alterations in brain structure and function assciated with post-traumatic stress disorder. Semin Clin Neuropsychiatry, 1999 Oct, 4: 4, 249-55.

BREMNER, J.D. et al. Childhood physical abuse and combat-related posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. Am J Psychiatry, 1993 Feb, 150: 2, 235-9.

BREMNER, J.D. et al. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry, 1997 May, 154: 5, 624-9.

BREMNER, J.D. et al. Hippocampal volume reduction in major depression. Am J Psychiatry, 2000 Jan, 157: 1, 115-8.

BREMNER, J.D. et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse-a preliminary report. Biol Psychiatry, 1997 Jan, 41: 1, 23-32.

BREMNER, J.D. et al. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. Arch gen psychiatry, 1997 Apr, 54: 4, 364-74.

BRENNAN, F.X. Jr. et al. Peripheal beta-adrenoreceptors and stress-induced hypercholesterolemia in rats. Physiol Behav, 1996 Nov, 60: 5, 1307-10.

BRESLIN, F.C. et al. Stress and alcohol: the moderating effects of chronic stress on the acute stress-intoxication relationship. J Stud Alcohol, 1995 Sep, 56: 5, 546-52.

BRESNICK, W.H. et al. The effect of acute emotional stress on gastric acid secretion in normal subjetcs and duodenal ulcer patients. J Clin Gastroenterol, 1993 Sep, 17: 2, 117-22.

BREWIN, C.R. et al. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. J Consult Clin Psychol. 2000 Oct; 68(5): 748-66.

BRIDGEMAN, B. Biología del comportamiento y de la mente. Alianza Editorial. 1991.

BRISSON, C. et al. Psychosocial factors at work, smoking, sedentary behavior, and body mass index: a prevalence study among 6995 white collar workers. J Occup Environ Med. 2000 Jan; 42(1): 40-6.

BRITTENDEN, J. et al. Natural killer cells and cáncer. Cáncer, 1996 Apr, 77: 7, 1226-43.

BROADBENT, E. Psychological stress impairs early wound repair following surgery. Psychosom Med. 2003 Sep-Oct; 65(5): 865-9.

BROADLEY, A.J. et al. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. Heart. 2002 Nov; 88(5): 521-3.

BROCHIER, T. et al. Stress et dèpression . Séance du Samedi 26 Oct.1991, 322-335.

BRÖIJERSÉN, A. et al. Platelet activity in vico in hyperlipoproteinemia-importance of combined hyperlipidemia. Thromb Haemost, 1998 Feb, 79: 2, 268-75.

BROMBERGER, J.T. et al. Prospective study of the determinants of age at menopause. Am J Epidemiol, 1997 Jan, 145: 2, 124-33.

BROMS, C. et al. Free from stress by autogenic therapy. Relaxation technique yielding peace of mind and self-insight. Lakartidningen, 1999 Feb, 96: 6, 5888-92.

BRONISCH, T. Post-traumatic stress disorders. New research findings. Fortschr Neurol Psychiatr, 1997 May, 65: 5, 195-207.

BROSTOFF, J. et al. Inmunología Clínica. Mosby/Doyma Libros. 1994.

BROWN, A.S. et al. Neurobiological plausibility of prenatal nutritional deprivation as a risk factor for schizophrenia. J Nerv Ment Dis, 1996 Feb, 184: 2, 71-85.

BROWN, D. L. Disparate effects of the 1989 Loma Prieta and 1994 Northridge earthquakes on hospital admissions for acute myocardial infarction: importance of superimposition of triggers. Am Heart J. 1999 May; 137(5): 830-6.

BROWN, K.W. et al. Psychological distress and cancer survival: a follow-up 10 years after diagnosis. Psychosom Med. 2003 Jul-Aug; 65(4): 636-43.

BROWN, M.A. et al. Mechanisms underlying mast cell influence on EAE disease course. Mol Immunol. 2002 Sep; 38(16-18): 1373-8.

BROWN, R.F. et al. Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: Part I. Important features. Mult Scler. 2006 Aug; 12(4): 453-64.

BROWN, R.F. et al. Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: Part II. Direct and indirect relationships. Mult Scler. 2006 Aug; 12(4): 465-75.

BROWN, R.T. et al. Posttraumatic stress symptoms in adolescent survivors of childhood cancer and their mothers. J Trauma Stress. 2003 Aug; 16(4): 309-18.

BROWN, S.A. et al. Stress, vulnerability and adult alcohol relapse. J Stud Alcohol, 1995 Sep, 56: 5, 538-45.

BROWN, T.M. et al. Periodic limb movements of sleep in combat veterans with posttraumatic stress disorder. J Trauma Stress, 1996 Jan, 9: 1, 129-36.

BRUEHL, S. et al. Predisposing psychological factors in the development of reflex sympathetic dystrophy. A review of the empirical evidence. Clin J Pain, 1992 Dec, 8: 4, 287-99.

BRUNDIG, P. et al. Investigations on formation risk of calcium oxalate stones with special regard to stress. Urol Int, 1979, 34: 2, 105-13.

BRUNDIG, P. et al. Modification of the risk of urolithiasis by changes in magnesium and calcium concentrations in the urine as affected by stress conditions. Z Urol Nephrol, 1985 May, 78: 5, 245-51.

BRUNDIG, P. et al. Stress and risk of urolith formation. Y. The influence of stress on lithogenous urinary substances. Urol Int, 1981, 36: 3, 199-207.

BRUNNER, E. et al. Childhood social circumstances and psychosocial and behavioural factors as determinants of plasma fibrinogen. Lancet. 1996 Apr 13; 347(9007): 1008-13.

BRUNSON, K.L. et al. Long-term, progressive hippocampal cell loss and dysfunction induced by early-life administration of corticotropin-releasing hormone reproduce the effects of early-life stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Jul 17; 98(15): 8856-61.

BRYANT, H.U. et al. Assessment of endogenous opioid mediation in stress-induced hypercholesterolemia in the rat. Psychosom Med. 1988 Nov-Dec; 50(6): 576-85.

BRYDON, L. & STEPTOE, A. Stress-induced increases in interleukin-6 and fibrinogen predict ambulatory blood pressure at 3-year follow-up. J Hypertens. 2005 May; 23(5): 1001-7.

BUCHWALD, D. & GARRITY, D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. Arch Intern Med, 1994 Sep, 154: 18, 2049-53.

BUCHWALD, D. & KOMAROFF, A.L. Review of laboratory findings for patients with chronic fatigue syndrome. Rev Infect Dis, 1991 Jan, 13 Suppl 1: S12-8.

BUCKLEY, T.C. et al. A meta-analytic examination of basal cardiovascular activity in posttraumatic stress disorder. Psychosom Med. 2001 Jul-Aug; 63(4): 585-94.

BUCKLEY, T.C. et al. Twenty-four-hour ambulatory assessment of heart rate and blood pressure in chronic PTSD and non-PTSD veterans. J Trauma Stress. 2004 Apr; 17(2): 163-71.

BUELA-CASAL G.; SIERRA J.C. "Los trastornos del sueño". En Manual de Psicopatología. Belloch A., Sandín B., Ramos F. Vol I. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1997.

BUENDÍA VIDAL, J. "Estrés y depresión". En Estrés y Psicopatología. Buendía Vidal J. Ed. Pirámide. Madrid. 1993.

BUENO MONTOYA, J.A.; GASCÓN BARRACHINA, J.; HUMBERT SOCÍAS, M.S. "Tratamiento farmacológico de los trastornos afectivos I. Fármacos antidepresivos". En Psicofarmacología Aplicada. E. González Monclús. Organón Española. 1993.

BUENO, L . Involvement of brain CCK in the adaptation of gut motility to digestive status and stress: a review. J Physiol Oarís, 1993, 87: 5, 301-6.

BUENO, L. & FIORAMONTI, J. et al. Effects of inflammatory mediators on gut sensitivity. Can J Gastroenterol, 1999 Mar, 13 Suppl A: 42A-46ª.

BUGAJSKI, J. et al. Catecholaminergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. J Physiol Pharmacol, 1991 Mar, 42: 1, 93-103.

BULJEVAC, D. et al. Self reported stressful life events and exacerbations in multiple sclerosis: prospective study. BMJ. 2003 Sep 20; 327(7416): 646.

BUMPASS, E.R. et al. Emotional factors in oculogyric crisis. J Nerv Ment Dis, 1982 Jun, 170: 6, 366-70.

BURG, M.M. et al. Role of behavioral and psychological factors in mental stress-induced silent left ventricular dysfunction in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1993 Aug; 22(2): 440-8.

BURGOS, J.S. et al. Involvement of apolipoprotein E in the hematogenous route of herpes simplex virus type 1 to the central nervous system. J Virol. 2002 Dec; 76(23): 12394-8.

BURKHART, C.G. et al. Acne: review of immunologic and microbiologic factors. Postgrad Med J, 1999 Jun, 75: 884, 328-31.

BURKHART, N.W. et al. Assessing the characteristic of patients with oral lichen planus. J Am Dents Assoc, 1996 May, 127: 5, 648, 651-2, 655-6 passim.

BURLET, C. Stress and feeding behavior. Ann Endocrinol (París), 988, 49: 2, 141-5.

BURNS, J.W. Anger management style and hostility: predicting symptom-specific physiological reactivity among chronic low back pain patients. J Behav Med, 1997 Dec, 20: 6, 505-22.

BURNS, J.W. et al. Linking symtom-specific physiological reactivity to pain severity in chronic low back pain patients: a test of mediation and moderation models. Health Psychol, 1997 Jul, 16: 4, 319-26.

BURNS, V.E. et al. Cortisol and cardiovascular reactions to mental stress and antibody status following hepatitis B vaccination: a preliminary study. Psychophysiology. 2002 May; 39(3): 361-8.

BURNS, V.E. et al. Life events, perceived stress and antibody response to influenza vaccination in young, healthy adults. J Psychosom Res. 2003 Dec; 55(6): 569-72.

BURNS, V.E. et al. Perceived stress and psychological well-being are associated with antibody status after meningitis C conjugate vaccination. Psychosom Med. 2002 Nov-Dec; 64(6): 963-70.

BURNS, V.E. et al. Stress, coping, and hepatitis B antibody status. Psychosom Med. 2002 Mar-Apr; 64(2): 287-93.

BUSKE KIRSCHBAUM, A. et al. Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. Psychosom Med, 1997 Jul, 59: 4, 419-26.

BUSKE-KIRSCHBAUM, A. et al. Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris. Brain Behav Immun. 2006 May 19.

BUSKE-KIRSCHBAUM, A. et al. Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris. Brain Behav Immun. 2006 May 19.

BUSKE-KIRSCHBAUM, A. et al. Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Sep; 87(9): 4245-51.

BUSKE-KIRSCHBAUM, A. et al. Increased responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis to stress in newborns with atopic disposition. Psychoneuroendocrinology. 2004 Jul; 29(6): 705-11.

BUSKE-KIRSCHBAUM, A. et al. Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis. J Neuroimmunol. 2002 Aug; 129(1-2): 161-7.

BUSSING, R. et al. Prevalence of anxiety disorders in a clinic-based sample of pediatric asthma patients. Psychosomatics, 1996 Mar, 37: 2, 108-15.

BUTOW, P.N. et al. Epidemiological evidence for a relationship between life events, coping style, and personality factors in the development of breast cancer. J Psychosom Res. 2000 Sep; 49(3): 169-81. Review.

BUXÓ, J. & SANS-SABRAFÉN, J. "Poliglobulias y policitemia". En Hematología Clínica. J.Sans-Sabrafén. 2ª Edición. Doyma. Barcelona. 1988.

BUZZI, M.G. et al. Causes and mechanisms of primary headaches: toward a bio-behavioral model. Ital J Neurol Sci, 1995 Nov, 16: 8 Suppl, 15-9.

CABERO, A. et al. Amenorrea hipotalámica. Clin. Invest. Gin. Obst. (Extra). 1983. 61-75.

CABRANES DÍAZ, J.A.; MILLAN URRA, V.; ALMOGUERA ARIAS, I. "Psiconeuroendocrinología del estrés". En Psiconeuroendocrinología. Editorial Universidad Complutense. Madrid. 1988.

CACABELOS, R. et al. Acciones centrales de la histamina. Jano 23-29.Nov.1984, nº 638 62-85.

CACABELOS, R. Neurotransmisión histaminérgica. Jano 23-29 Nov.1984, nº 638 31-45.

CACABELOS, R. Papel de la histamina en el sistema neuroendocrino. Jano 23-29 Nov. 1984, nº 638 31-45.

CAHILL, L. & McGAUGH, J.L. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. Trends Neurosci, 1998 Jul, 21: 7, 294-9.

CAHILL, L. A neurobiological perspective on emotionally influenced, long-term memory. Semin Clin Neuropsychiatry, 1999 Oct, 4: 4, 266-73.

CAHILL, L. et al. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. Proc Natl Acad Sci USA, 1996 Jul, 93: 15, 8016-21.

CAIN, D.P. et al. Epileptiform effects of met-enkephalin, beta-endorphin and morphine: kindling of generalized seizures and potentiation of epileptiform effects by handling. Brain Res, 1985 Jul 15, 338: 2, 327-36.

CALVO BOTELLA, H. Alcohol y neuropsicopatologia. Trastornos adictivos 2003; 5(3): 256-68.

CALVO, E. & ESPINÓS, D. "Las moléculas de la inflamación". En Inflamación y Enfermedad. Espinós D./Díaz-Rubio M. Clínicas Médicas de España. Ed. Médica Panamericana. Madrid. 1997.

CAMBRONERO, J.C. et al. Interleukin-1-beta induces pituitary adrenocorticotropin secretion: evidence for glucocorticoid modulation. Neuroendocrinology, 1992 Jun, 55: 6, 648-54.

CAMERON, J.L. Stress and behaviorally induced reproductive dysfunction in primates. Semin Reprod Endocrinol, 1997 Feb, 15: 1, 37-45.

CAMERON, L.A. et al. Airway epithelium expresses interleukin-18. Eur Respir J, 1999 Sep, 14: 3, 553-9.

CAMERON, O.G. Anxious-depressive comorbidity: effects on HPA axis and CNS noradrenergic functions. Essent Psychopharmacol 2006; 7(1): 24-34.

CAMPBELL, T. et al. The effects of restraint stress on the neuropathogenesis of Theiler's virus infection: I. Acute disease. Brain Behav Immun. 2001 Sep; 15(3): 235-54.

CAMPBELL, T.S. et al. Asthma self-efficacy, high frequency heart rate variability, and airflow obstruction during negative affect in daily life. Int J Psychophysiol. 2006 Apr 20.

CANDEL MONSERRATE, I. "Enfermedades de las arterias periféricas". En Medicina Interna. Diaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

CANNON, J.G. et al. Acute phase responses and cytocine secretion in chronic fatigue. J Clin Immunol, 1999 Nov, 19: 6, 414-21.

CAPITANIO, J.P. et al. Psychosocial factors and disease progression in simian AIDS: a preliminary report. AIDS, 1991 Sep, 5: 9, 1103-6.

CAPITANIO, J.P. et al. Social stress results in altered glucocorticoid regulation and shorter survival in simian acquired immune deficiency syndrome. Proc Natl Acad Sci USA, 1998 Apr, 95-8, 4714-9.

CARDILLO, C. et al. Comparison of the effects of terazosin and enalapril on laboratory stress testing blood pressure in patients with essential hypertension. J Clin Pharmacol, 1993 May, 33: 5, 443-8.

CARDILLO, C. et al. Impairment of the nitric oxide-mediated vasodilator response to mental stress in hypertensive but not in hypercholesterolemic patients. J Am Coll Cardiol. 1998 Nov; 32(5): 1207-13.

CARDILLO, C. et al. Racial differences in nitric oxide-mediated vasodilator response to mental stress in the forearm circulation. Hypertension. 1998 Jun; 31(6): 1235-9.

CARDINALI, D.P. Manual de Neurofisiología. Ed. Díaz de Santos. Madrid.1992.

CARELLA, A.M. et al. Dyspepsia and Helicobacter pylori. Clin Ter, 1999 jan, 150: 1, 67-76.

CARELS, R.A. et al. Emotional responsivity and transient myocardial ischemia. J Consult Clin Psychol, 1999 Aug, 67: 4, 605-10.

CARETTE, S. et al. The role of life events and childhood experiences in the development of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2000 Sep; 27(9): 2123-30.

CARLSON, L.E. et al. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress, and immune parameters in breast and prostate cancer outpatients. Psychosom Med. 2003 Jul-Aug; 65(4): 571-81.

CARLSON, N.R. Fisiología de la conducta. Ariel. Barcelona. 1997.

CARMENA, R. Complejidad de la diabetes mellitus tipo 2. Cap.6. En Ochoa y la Medicina Clínica. Serie Científica. Farmaindustria. Madrid 2004.

CARMICHAEL, S.L. & SAHW, G.M. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. Am J Med Genet. 1999 Sep 17; 86(3): 242-4.

CARMICHAEL, S.L. & SAHW, G.M. Maternal life event stress and congenital anomalies. Epidemiology 2000 Jan; 11(1): 30-5.

CARNEY, C.P. et al. Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. Psychosom Med. 2003 Sep-Oct; 65(5): 884-8.

CARNEY, R.M, et al. Psychological distress as a risk factor for stroke-related mortality. Stroke. 2002 Jan; 33(1): 5-6.

CARNEY, R.M. et al. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. J Psychosom Res. 2002 Oct; 53(4): 897-902.

CARNEY, R.M. et al. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. Psychosom Med. 2005 May-Jun; 67 Suppl 1: S29-33.

CARNEY, R.M. et al. Reproductibility of mental stress-induced myocardial ischemia in the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia (PIMI). Psychosom Med, 1998 Jan, 60: 1, 64-70.

CARPEGGIANI, C. et al. Coronary flow and mental stress. Circulation Suppl II 1991 Apr vol 83: 4 90-93.

CARR, B.R.. & WILSON, J.D. "Trastornos de la menstruación y de la función sexual en la mujer". En Harrison: Principios de Medicina Interna. Braunwald/ Esselbacher/ Petersdorf/ Wilson/ Martin/ Fauci. Interamericana / Mc Graw-Hill. Undécima edición (7ª en español). Tomo II. 1989.

CARR, M.J. et al. Neurotrophins and asthma. Curr Opin Pulm Med. 2001 Jan; 7(1): 1-7.

CARR, R.E. et al. Panic disorders and asthma: causes, effects and research implications. J Psychosom Res, 1998 Jan, 44: 1, 43-52.

CARRETIÉ, L. et al. Actividad cerebral humana en respuesta a estímulos visuales emocionales: debates abiertos y datos recientes. Rev. Neurol. 2001; 33(10): 973-979.

CARROLL, D. et al. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. Psychosom Med. 2001 Sep-Oct; 63(5): 737-43.

CARROLL, D. et al. Pressor reactions to psychological stress and prediction of future blood pressure: data from the Whitehall II Study. BMJ. 1995 Mar 25; 310(6982): 771-6. Erratum in: BMJ 1995 May 6; 310(6988): 1164.

CARULLI, L. et al. Regulation of ob gene expression: evidence for epinephrine-induced suppression in human obesity. J Clin Endocrinol Metab, 1999 Sep, 84: 9, 3309-12.

CARUSO, A.J. et al. Adults who stutter: responses to cognitive stress. J Speech Hear Res, 1994 Aug, 37: 4, 746-54.

CARVAJAL, C. et al. "Estrés e inmunidad". Ciencia Médica. Año V, vol. V, nº 1/1989, 46-52.

CAS, L.D. et al. Stress and ischemic heart disease. Cardiologia, 1993 Dec, 38: 12 Suppl 1, 415-25.

CASADO, M.I. et al. Programa de intervención cognitivo conductual en pacientes hipertensos. Mapfre Medicina, 1996; 7: 197-209.

CASANUEVA FREIJO, F. "Enfermedades del sistema hipotálamo-hipofisario". En Medicina Interna. Farreras/Rozman. Vol.II. 13 edición. Mosby-Doyma Libros. 1995.

CASE, R.B. et al. Type A behavior and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1985 Mar 21; 312(12): 737-41.

CASETA, I. et al. Patient demographic and clinical features and circadian variation in onset of ischemic stroke. Arch Neurol. 2002 Jan; 59(1): 48-53.

CASO, J.R. et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in stress-induced worsening of cerebral ischemia in rats. Neuroscience. 2006 Jul 14.

CASSIDY, L. et al. Are reported stress and coping style associated with frequent recurrence of genital herpes? Genitourin Med, 1997 Aug, 73: 4, 263-6.

CASTAGLIUOLO, I. et al. Acute stress causes mucin release from rat colon: role of corticotropin releasing factor and mast cell. Am J Physiol, 1996 Nov, 271: 5 Pt 1, G884-92.

CASTAGLIUOLO, Y. et al. Colonic mucin release in response to immobilization stress is mast cell dependent. Am J Physiol, 1998 Jun, 274: 6 Pt 1, G1094-1100.

CASTAÑEDA SAEZ DE JAUREGUI, M. et al. Mediadores neuronales [31] Medicine 1994; 6(66): 2917-2925.

CASTELLANI, S. et al. Renal adaptation to stress: a possible role of endothelin release and prostaglandin modulation in the human subject. J Lab Clin Med, 1997 Apr, 129: 4, 462-9.

CASTELLS RODELLAS, A. Dermatosis ocasionadas por virus herpes. Lab. Pensa. 1986.

CASTILLA-CORTAZAR, I. et al. Opioid peptides and immunodysfunction in patients with major depression and anxiety disorders. J Physiol Biochem. 1998 Dec; 54(4): 203-15.

CASTILLO RICHMOND, A et al. Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans. Stroke, 2000 Mar, 31: 3, 568-73.

CATALANO, F. et al. Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia in elderly patients: comparison of two treatments. Dig Dis Sci, 1999 May, 44: 5, 863-7.

CATALANO, R.A. Sex ratios in the two Germanies: a test of the economic stress hypothesis. Human Reproduction, Vol. 18, No. 9, 1972-1975, Sep. 2003.

CATHÉBRAS, P. et cols. Fibromyalgia. A critical review. Ann Med Interne (París), 1998 Nov, 149: 7, 406-14.

CAVICCHI, M. et al. Potentiation of cytokine induced iNOS expression in the human intestinal epithelial cell line, DLD-1, by cyclic AMP. Gut. 1999 Sep; 45(3): 367-74.

CEBELIN, M.S. & HIRSCH, C.S. Human stress cardiomyopathy. Myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries. Hum Pathol. 1980 Mar; 11(2): 123-32.

CECHETTO, D.F. Identification of a cortical site for stress-induced cardiovascular dysfunction. Integr Physiol Behav Sci, 1994 Oct, 29: 4, 362-73.

CECONI, C. et al. Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millenium? Pro Cardiovasc Dis, 1998 Jul, 48: 1 Suppl 1, 25-30.

CELADA, A. Inmunología básica. Labor. Barcelona. 1997.

CELIKER, R. et al. Psychological disturbance in fibromyalgia: relation to pain severity. Clin Rheumatol, 1997 Mar, 16: 2, 179-84.

CERINIC, M. et al.Neuropeptides and steroid hormones in arthritis. Curr Opin rheumatol, 1998 May, 10: 3, 220-35.

CERVERA ENGUIX, S.; GUAL GARCÍA, P. "Trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa y bulimia nerviosa". En Psiquiatría en Atención Primaria. Grupo Aula Médica. 1998.

CESANA, G. et al. Job strain and blood pressure in employed men and women: a pooled analysis of four northern italian population samples. Psychosom Med. 2003 Jul-Aug; 65(4): 558-63.

CESPUGLIO, R. et al. Evidence for a sleep-promoting influence of stress. Adv Neuroimmunol, 1995, 5: 2, 145-54

CHAE, C.U. et al. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. Hypertension. 2001 Sep; 38(3): 399-403.

CHALMERS, D.A. et al. Rosacea: recognition and management for the primary care provider. Nurse Pract, 1997 Oct, 22: 10, 18, 23-8, 30.

CHAMOUARD, P. et al. Delta opioid receptor agonist inhibit neuromuscular transmission in human colon. Eur J Pharmacol, 1994 Sep, 262: 1-2, 33-9.

CHAN, W.F. et al. Employee stress levels and the intention to participate in a worksite smoking cessation program. J Behav Med, 1997 Aug, 20: 4, 351-64.

CHANCELLOR FREELAND, C. et al. Substance P and stress-induced changes in macrophages. Ann N Y Acad Sci, 1995 Dec, 771: 472-84.

CHANDOLA, T. et al. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. BMJ. 2006 Mar 4; 332(7540): 521-5.

CHANG, S.J. et al. Job characteristics and blood coagulation factors in Korean male workers. J Occup Environ Med. 2002 Nov; 44(11): 997-1002.

CHAPPELL, D.C. et al. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. Circ Res, 1998 Mar, 82: 5, 532-9.

CHAPPELL, P. et al. Elevated cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor in Tourette's syndrome: comparison to obsessive Compulsive disorder and normal controls. Biol Psychiatry, 1996 May, 39: 9, 776-83.

CHAPPELL, P. et al. Enhanced stress responsivity of Tourette syndrome patients undergoing lumbar puncture. Biol Psychiatry, 1994 Jul, 36: 1, 35-43.

CHARLESWORTH, E.N. & BELTRANI, V.S. Pruritic dermatoses: overview of etiology and therapy. Am J Med. 2002 Dec 16; 113 Suppl 9A: 25S-33S.

CHATTERTON, R.T. Jr et al. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. Clin Physiol. 1996 Jul; 16(4): 433-48.

CHEN, C.C. et al. Adverse life events and breast cáncer: case-control study. BMJ, 1995 Dec, 311: 7019, 1527-30.

CHEN, D.C. et al. Stress during labor and delivery and early lactation performance. Am J Clin Nutr, 1998 Aug, 68: 2, 335-44

CHEN, E. et al. Socioeconomic status and inflammatory processes in childhood asthma: the role of psychological stress. J Allergy Clin Immunol. 2006 May; 117(5): 1014-20.

CHEN, W. et al. Human 60-kDa heat-shock protein: a danger signal to the innate immune system. J Immunol, 1999 Mar, 162: 6, 3212-9.

CHEN, W.Q. et al. Impact of occupational stress and other psychosocial factors on musculoskeletal pain among Chinese offshore oil installation workers. Occup Environ Med. 2005 Apr; 62(4): 251-6.

CHERNIGOVSKAIA, S.V. et al. Changes in blood lipid levels and the prevalence of hyperlipoproteinemia among men aged 40-49 years engaged in stressful mental work (second examination). Kardiologiia. 1984 Feb; 24(2): 79-83.

CHIA, S.E. & TAY, S.K. Occupational risk for male infertility: a case-control study of 218 infertile and 227 fertile men. J Occup Environ Med. 2001 Nov; 43(11): 946-51.

CHIARIELLO, M. et al. Pathophysiology of heart failure. Miner Electrolyte Metab, 1999 Jan, 25: 1-2, 6-10.

CHIDA, Y. et al. Psychological stress impairs hepatic blood flow via central CRF receptors in mice. Life Sci. 2005 Feb 25; 76(15): 1707-12.

CHIKANZA, I.C. et al. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992 Nov; 35(11): 1281-8.

CHIKANZA, I.C. et al. Neuroendocrine immune features of pediatric inflammatory rheumatic diseases. Ann N Y Acad Sci. 1999 Jun 22; 876: 71-80.

CHIKANZA, I.C. Prolactin and neuroimmunomodulation: in vitro and in vivo observations. Ann N Y Acad Sci, 1999 Jun, 876: 119-30.

CHIOVATO, L. et al. Chronic recurrent stress due to panic disorder does not precipitate Graves' disease. J Endocrinol Invest. 1998 Dec; 21(11): 758-64.

CHIU, A. et al. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. Arch Dermatol. 2003 Jul; 139(7): 897-900.

CHO, C. H. et al. Vagal hyperactivity in stress induced gastric ulceration in rats. J Gastroenterol Hepatol, 1996 Feb, 11: 2, 125-8.

CHOI, E.H. et al. Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity. J Invest Dermatol. 2005 Mar; 124(3): 587-95.

CHOI, H.J. et al. Dopamine-dependent cytotoxicity of tetrahydrobiopterin: a possible mechanism for selective neurodegeneration in Parkinson's disease. J Neurochem. 2003 Jul; 86(1): 143-52.

CHOI, H.J. et al. Tetrahydrobiopterin is released from and causes preferential death of catecholaminergic cells by oxidative stress. Mol Pharmacol. 2000 Sep; 58(3): 633-40.

CHOI, H.J. Tetrahydrobiopterin causes mitochondrial dysfunction in dopaminergic cells: Implications for Parkinson's disease. Neurochem Int. 2005 Dec 9.

CHORRO GASCÓ, F.J.; SANCHÍS FORES, J.; MARTÍNEZ MAS, Mª L. "Arritmias cardíacas y sistema nervioso autónomo". En Libro del Año en Cardiología. 1992. Saned. Barcelona, 1993.

CHOVER-GONZÁLEZ, A.J. et al. Effects of stress on susceptibility and severity of inflammation in adjuvant-induced arthritis. Ann N Y Acad Sci. 1999 Jun 22; 876: 276-86.

CHRISTIAN, S. et al. The influence of daily psychosocial stressors and associated emotions on the dynamic course of urine cortisol and urine neopterin in systemic lupus erythematosus: Experience taken from two «integrative single-case studies». Z Psychosom Med Psychother. 2001; 47(1): 58-79.

CHROUSOS, G. P. The concepts of stress and stress system disorders. JAMA, March 4, 1992 Vol 267, nº 9.

CHROUSOS, G.P. & KINO, T. Ikaros transcription factors: flying between stress and inflammation. J Clin Invest. 2005 Apr; 115(4): 844-8.

CHROUSOS, G.P. et al. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. Ann Intern Med. 1998 Aug 1; 129(3): 229-40.

CHROUSOS, G.P. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical wellbeing: concurrent effects and chronic sequelae. J Allergy Clin Immunol. 2000 Nov; 106(5 Suppl): S275-91.

CHROUSOS, G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. The N E J of Medicine, 1995 May, 332: 20, 1351-1362.

CHUNG, Y.C. & CHANG, Y.F. Serum interleukin-6 levels reflect the disease status of colorectal cancer. J Surg Oncol. 2003 Aug; 83(4): 222-6.

CINCIRIPINI, P. M. Cognitive stress and cardiovascular reactivity. II. Relationship to atherosclerosis, arrhythmias, and cognitive control. Am Heart J, 1986 Nov, 112: 5, 1051-65.

CISNEROS, C. et al. Avances en el tratamiento del asma. Rev. Patol. Respir. 2004; 7(3): 131-137.

CLARK, M. et al. Expression of c-fos mRNA in rat brain after intracerebroventricular administration of corticotropin-releasing hormone. Neurosci Lett, 1991 Nov 11, 132: 2, 235-8.

CLARKE, R.N. et al. Relationship between psychological stress and semen quality among in-vitro fertilization patients. Hum Reprod. 1999 Mar; 14(3): 753-8.

CLAVERO NUÑEZ, J.A. "La oxitocina, una hormona universal". En Hormonas, instintos y emociones. Botella Llusiá J./Tresguerres J.A. Editorial Complutense. 1ª Edición. 1996.

CLOW, A. et al. Endogenous monoamine oxidase inhibitory activity and HPA activation in the pig. Life Sci, 2000, 66: 1, 35-41.

COBB, J.M. et. al. Psychosocial stress and susceptibility to upper respiratory tract illness in an adult population sample. Psychosom Med, 1996 Sep, 58: 5, 404-12.

COBOS GIL, M.A. & JIMÉNEZ QUEVEDO, P. Psique y corazón. Monocardio, nº 4 2001, vol III, 286-298.

COCO, M.L. et al. Selective activation of mesoamygdaloid dopamine neurons by conditioned stress: attenuation by diazepam. Brain Res, 1992 Sep 11, 590: 1-2, 39-47.

COHEN, H. et al. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. Semin Arthritis Rheum. 2000 Feb; 29(4): 217-27.

COHEN, L. et al. DNA repair capacity in healthy medical students during and after exam stress. J Behav Med. 2000 Dec; 23(6): 531-44.

COHEN, M.J.M. et al. "Associations between Psychological Stress and Malignancy". En Handbook of Stress Medicine: an organ system approach. Hubbard JR/Workman EA. CRC Press LLC. 1998.

COHEN, S. & RABIN, B.S. Psychologic stress, immunity, and cancer. J Natl Cancer Inst. 1998 Jan 7; 90(1): 3-4.

COHEN, S. et al. Chronic social stress, social status, and susceptibility to upper respiratory infections in nonhuman primates. Psychosom Med, 1997 May, 59: 3, 213-21.

COHEN, S. et al. Psychological stress, cytokine production, and severity of upper respiratory illness. Psychosomatic Medicine 1999 Mar-Apr. 61, (2): 175-181.

COHEN, S. et al. Social ties and susceptibility to the common cold. JAMA, 1997Jun, 277: 24, 1940-4.

COHEN, S. et al. Types of stressors that increases susceptibility to the common cold in healthy adults. Health Psychol, 1998 May, 17: 3, 214-23.

COHEN, S.; KESSLER, R. C.; GORDON, L .U. "Strategies for Measuring Stress in Studies of Psychiatric and Physical Disorders". En Measuring Stress. Cohen S./Kessler C./Gordon L.U. Oxford University Press. New York, 1995.

COHEN. S. et al. Psychological stress and antibody response to immunization: a critical review of the human literature. Psychosom Med. 2001 Jan-Feb; 63(1): 7-18.

COKER, A.L. et al. Psychosocial stress and cervical neoplasia risk. Psychosom Med. 2003 Jul-Aug; 65(4): 644-51.

COLBY, J.P. et al. Social stress and state-to-state differences in smoking and smoking related mortality in the United States. Soc Sci Med, 1994 Jan, 38: 2, 373-81.

COLELLA, G. et al. The psychopathological aspects of oral lichen planus (OLP). Minerva Stomatol. 1993 Jun; 42(6): 265-70.

COLL MONEGAL, S. "Colon irritable". En Aspecto Humano de la Patología Gastrointestinal. Glaxo. 1995.

COLLINS, S.M. et al. Job strain and autonomic indices of cardiovascular disease risk. Am J Ind Med. 2005 Sep; 48(3): 182-93.

COLLINS, S.M. et al. Previous inflammation alters the response of the rat colon to stress. Gastroenterology, 1996 Dec, 111: 6, 1509-15.

COLLINS, S.M. et al. Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 Mar; 280(3): G315-8.

COLLINS, S.M. et al. Stress, inflammation and the irritable bowel syndrome. Can J Gastroenterol, 1999 Mar, 13 Suppl A: 47A-49A.

COLOME PAVON, J.A. "Radicales libres e inflamación". En Clínicas Médicas de España: Inflamación y Enfermedad. D. Espinós/M. Díaz Rubio. Ed. Panamericana. Madrid. 1997.

CONDREN, R.M. et al. HPA axis response to a psychological stressor in generalised social fhobia. Psychoneuroendocrinology, 2002, 22, 693-703.

CONDREN, R.M. et al. HPA axis response to a psychological stressor in generalised social phobia. Psychoneuroendocrinology. 2002 Aug; 27(6): 693-703.

CONNERNEY, I. et al. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. Lancet. 2001 Nov 24; 358(9295): 1766-71.

CONNOR, T.J. et al. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. Life Sci, 1998, 62: 7, 583-606.

CONSOLI, S. Skin and stress. Pathol Biol (Paris). 1996 Dec; 44(10): 875-81.

CONSOLI, S.G. Les facteurs psychologiques dans l'urticaire chronique. En Urticaire chronique. Éditions John Libbey Eurotext. 2004.

CONSOLI, S.G. Psychological factors in chronic urticaria. Ann Dermatol Venereol. 2003 May; 130 Spec No 1: 1S73-7.

CONTI, A. et al. The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology. J Pineal Res, 1995 Oct, 19: 3, 103-10.

CONWAY, S.C. et al. Life events and the onset of rheumatoid arthritis. J Psychosom Res, 1994 Nov, 38: 8, 837-47.

CONZE, D. et al. Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells. Cancer Res. 2001 Dec 15; 61(24): 8851-8.

COOGAN, P.F. et al. Factors associated with smoking among children and adolescents in Connecticut. Am J Prev Med, 1998 Jul, 15: 1, 17-24.

COOK, D.B. et al. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. J Rheumatol. 2004 Feb; 31(2): 364-78.

COOKE-ARIEL, H. Circadian variations in cardiovascular function and the their relation to the occurrence and timing of cardiac events. Am J Health Sys Pharm, 1998 Nov 15, 55 Suppl 3: S5-11.

COOPER, C.L. et al. Incidence and perception of psychosocial stress: the relationship with breast cáncer. Psychol Med, 1989 May, 19: 2, 415-22.

COOPER, C.L. et al. Psychosocial stress and breast cáncer: the inter-relationship between stress events, coping strategies and personality. Psychol Med, 1993 Aug, 23: 3, 653-62.

COOPER, S. L. Multiple sclerosis: an immune legacy? Med Hypotheses, 1997 Oct, 49: 4, 307-11.

CORAZZIARI, E. et al. Dysfunctional disorders of the biliary tract. Semin Gastrointest Dis, 1996 Oct, 7: 4, 196-207.

CORDERO, M.I. et al. Chronic restraint stress down-regulates amygdaloid expression of polysialylated neural cell adhesion molecule. Neuroscience. 2005; 133(4): 903-10.

CORREA, S.G. et al. Chronic varied stress modulates experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats. Brain Behav Immun, 1998 Jun, 12: 2, 134-48.

CORRIGAN, E.M. et al. Cellular immunity in recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Exp Immunol. 1998 Mar; 111(3): 574-8.

CORTADELLAS ANGEL, L.L. et al. Síndrome miccional. Jano 4-10. Marzo. 1988, vol. XXXIV, 809, 59-64.

COSEN-BINKER, L.I. et al. Influence of stress in acute pancreatitis and correlation with stress-induced gastric ulcer. Pancreatology. 2004; 4(5): 470-84.

COSGROVE, M. Do stressful life events cause type 1 diabetes? Occup Med (Lond). 2004 Jun; 54(4): 250-4.

COSÍN AGUILAR, J.; SOLAZ MÍNGUEZ, J.; SAEZ PÉREZ, J.M.; HERNÁNDIZ MARTÍNEZ, A.; ANDRES CONEJOS, F. "Fisiopatología general del síncope". En Síncope. Gª Civera R./Sanjuan Mañez R./Cosín Aguilar J./López Merino V. MCR. 1989.

COSKUN, T. et al. Cold restraint stress-induced gastric mucosal dysfunction. Role of nitric oxide. Dig Dis Sci, 1996 May, 41: 5, 956-63.

COSTANZO, E.S. et al. Psychosocial factors and interleukin-6 among women with advanced ovarian cancer. Cancer. 2005 Jul 15; 104(2): 305-13.

COTË É, K.A. et al. Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. J Rheumatol, 1997 Oct, 24: 10, 2014-23.

COUCE, M.E. et al. Localization of leptin receptor in the human brain. Neuroendocrinology, 1997 Sep, 66: 3, 145-50.

COUMEL, P. et al. Mental activity, adrenergic modulation, and cardiac arrhytmias in patients with heart disease. Circulation 1991 Apr 83 (suppl II), 4: 58-70.

COUSSON GÉLIE, F. et al. Coping strategies utilized by asthma patients. Rev Mal respir, 1999 Jun, 16: 3, 353-9.

COUTINHO, S.V. et al. Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to viscerosomatic nociceptive stimuli in rat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002 Feb; 282(2): G307-16.

COVAULT, J. et al. Interactive Effects of the Serotonin Transporter 5-HTTLPR Polymorphism and Stressful Life Events on College Student Drinking and Drug Use. Biol Psychiatry. 2006 Aug 18.

COVELLI, V. et al. Interleukin-1 beta and beta-endorphin circadian rhythms are inversely related in normal and stress-altered sleep. Int J Neurosci, 1992 Apr, 63: 3-4, 199-305.

COVELLI, V. et al. Stress, neuropsychiatric disorders and immunological effects exerted by benzodiazepines. Immunopharmacol Immunotoxicol, 1998 May, 20: 2, 199-209.

CRAUFURD, D.I. et al. Life events and psychological disturbance in patients with low-back pain. Spine, 1990 Jun, 15: 6, 490-4.

CREA, F.; MASERI, A. "Vasoespasmo coronario". En Hipertensión y Enfermedad Vascular. Cooke J.P./Frohlich E.D. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona. 1993.

CREMER, H. et al. PSA-NCAM: an important regulator of hippocampal plasticity. Int J Dev Neurosci. 2000 Apr-Jun; 18(2-3): 213-20.

CREMNITER, D. et al. Stressful life events as potential triggers of pemphigus. Arch Dermatol. 1998 Nov; 134(11): 1486-7.

CRESPO, M.; LABRADOR, F.J.; DE LA PUENTE, Mª L. "Trastornos sexuales". En Manual de Psicopatología. Belloch A., Sandín B., Ramos F. Vol I. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1997.

CRITCHLEY, H.D. et al. Mental stress and sudden cardiac death: asymmetric midbrain activity as a linking mechanism. Brain. 2005 Jan; 128(Pt 1): 75-85.

CROFFORD, L. J. et al. Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. Baillieres Clin Rheumatol, 1996 May, 10: 2, 365-78.

CROFFORD, L.J. et al. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Rheum Dis Clin North Am, 1996 May, 22: 2, 267-84.

CROMPTON, R. et al. Corticotropin-releasing hormone causes vasodilation in human skin via mast cell-dependent pathways. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Nov; 88(11): 5427-32.

CROSBY, L. J. Stress factors, emotional stress and rheumatoid arthritis disease activity. J Adv Nurs, 1988 Jul, 13: 4, 452-61.

CROUCHER, R. et al. The relationship between life-events and periodontitis. A case-control study. J Clin Periodontol 1997 Jan; 24(1): 39-43.

CROWLEY, W. "Amenorrea". En Medicina Interna. Stein J H. 3ª Edición. Tomo 4. Salvat Editores. Barcelona. 1991. 2105-2108.

CRUM, R.M. et al. Occupational stress and the risk of alcohol abuse and dependence. Alcohol Clin Exp res, 1995 Jun, 19: 3, 647-55.

CSEMICZKY, G. et al. The influence os stress and state anxiety on the outcome of IVF-treatment: psychological and endocrinological assesment of Swedish women entering IVF-treatment. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000 Feb, 79: 2, 113-8.

CULEBRAS, A. et al. Differential response of growth hormone, cortisol, and prolactin to seizures and to stress. Epilepsia, 1987 Sep-Oct, 28: 5, 564-70.

CULHANE, J.F. et al. Exposure to chronic stress and ethnic differences in rates of bacterial vaginosis among pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 2002 Nov; 187(5): 1272-6.

CULHANE, J.F. et al. Maternal stress is associated with bacterial vaginosis in human pregnancy. Matern Child Health J. 2001 Jun; 5(2): 127-34.

CULLEN, M. R. "Multisensibilidad química". En Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Vol. II. O.I.T. Ed. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. 1998.

CULLINAN, W. E.; HERMAN, J. P.; HELMREICH, H.D.; WATSON. S. J. Jr. "A Neuroanatomy of Stress". En Neurobiological and Clinical Consequences of Stress. Friedman M.J./Charney D.S./Deutch A.Y. Lippincott-Raven Publishiers. Philadelphia. 1995.

CUMMING, D. et al. Acute suppression of circulating testosterone levels by cortisol in men. J Clin Endocrinol Metab. 1983 Sep; 57(3): 671-3.

CUMMINGS, J.L. Depression and Parkinson`s disease: a review. Am J Psychiatry, 1992 Apr, 149: 4, 443-54.

CUNLIFFE, W.J. et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. Dermatology, 1997, 194: 4, 351-7.

CURRAN, S.L. et al. Emotional and physiologic responses to laboratory challenges: patients with temporomandibular disorders versus matched control subjects. J Orofac Pain, 1996 Spr, 10: 2, 141-50.

CUTOLO, M. Estrogen metabolites: increasing evidence for their role in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2004 Mar; 31(3): 419-21.

CUTOLO, M. et al. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2002 Jun; 966: 131-42.

CUTOLO, M. et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. Lupus. 2004; 13(9): 635-8.

CUTOLO, M. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2000; 917: 835-43.

D'ANGELO, G. et al. Exaggerated cardiovascular stress responses and impaired {beta}-adrenergic-mediated presor recoveyy in obese Zucker rats. Hypertension. 2006 Oct 16.

DA COSTA, D. et al. A prospective study of the impact of psychosocial and lifestyle variables on pregnancy complications. J Psychosom Obstet Gynaecol, 1998 Mar, 19: 1, 28-37.

DA SILVA, A.M. et al. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. A review. J Clin Periodontol, 1995 Jul, 22: 7, 516-26.

DABROSIN, C. et al. Impact of oestradiol and progesterone on antioxidant activity in normal human breast epithelial cells in culture. Free Radic Res, 1998 Mar, 28: 3, 241-9.

DAILEY, P.A. et al. Psychological stress and the finrositis/fibromyalgia syndrome. J Rheumatol, 1990 Oct, 17: 10, 1380-5.

DAKAK, N. et al. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease. Am J Cardiol, 1995 Jul, 76: 3, 125-30.

DALMEIDA, V. et al. Sleep deprivation induces brain region-specific decreases in glutathione levels. Neuroreport, 1998 Aug, 9: 12, 2853-6.

DANCEY, C.P. et al. The relationship between daily stress and symptoms of irritable bowel: a time-series approach. J Psychosom Res, 1998 May, 44: 5, 537-45.

DANEL, T. & DESTÉE, A. "Troubles ansieux et affections neurologiques". En Stress, anxiété et Pathologies Médicales. Servant D./Parquet Ph-J. Masson. París. 1995.

DANESE, C. et al. ET-1 plasma levels during cold stress test in sclerodermic patients. Angiology. 1997 Nov; 48(11): 965-8.

DANTZER, R. & MORMEDE, P. "Psychoneuroimmunology of stress". En Stress, the Immune system and Psychiatry. B.E. Leonard/K. Miller. Wiley.1995.

DANTZER, R. Current studies on the neurobiology of chronic fatigue syndrome. Encephale, 1994 Nov, 20 Spec Nº 3: 597-602.

DAR, D.E. et al. Platelet peripheral benzodiazepine receptors in repeated stress. Life Sci. 1991; 48(4): 341-6.

DARAI, E. et al. Serum and cyst fluid levels of interleukin (IL) -6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriomas and benign and malignant cystic ovarian tumours. Hum Reprod. 2003 Aug; 18(8): 1681-5.

DAS, D. et al. Hydroxyl radicals is the major causative factor in stress-induced gastric ulceration. Free Radic Biol Med, 1997, 23: 1, 8-18.

DAS, M.K. et al. Life events preceding relapse of schizophrenia. Int J Soc Psychiatry, 1997 Spr, 43: 1, 56-63.

DAVEY, F.R. & NELSON D.A. "Trastornos leucocitarios". En Diagnóstico y Tratamientos Clínicos por el Laboratorio". J. Bernard Henry. Ed. Científicas y Técnicas. 9ª Edición (esp.). Barcelona. 1993.

DAVIDSON, M. & WILCE, P. Chronic ethanol treatment leads to increased ornithine decarboxylase activity: implications for a role of polyamines in ethanol dependence and withdrawal. Alcohol Clin Exp Res. 1998 Sep; 22(6): 1205-11.

DAVIDSON, R.J. et al. Individual differences in prefrontal activation asymmetry predict natural killer cell activity at rest and in response to challenge. Brain Behav Immun, 1999 Jun, 13: 2, 93-108.

DAVIS, K.G. & MARRAS, W.S. Partitioning the contributing role of biomechanical, psychosocial, and individual risk factors in the development of spine loads. Spine J. 2003 Sep-Oct; 3(5): 331-8.

DAVIS, M.C. et al. Are job characteristic related to fibrinogen levels in middle-aged women? Health Psychol, 1995 Jul, 14: 4, 310-8.

DAVIS, M.C. et al. Body fat distribution and hemodynamic stress responses in premenopausal o a priliminary study. Health Psychol, 1999 Nov, 18: 6, 625-33.

DAVIS, M.C. et al. Cigarette smoking and oral contraceptive use influence women's lipid, lipoprotein, and cardiovascular responses during stress. Health Psychol, 1990, 9: 6, 717-36.

DAVIS, M.C. et al. Oral contraceptive use and hemodynamic, lipid, and fibrinogen responses to smoking and stress in women. Health Psychol, 1999 Mar, 18: 2, 122-30.

DAVIS, M.C. et al. Vulnerability to stress among women in chronic pain from fibromyalgia and osteoarthritis. Ann Behav Med. 2001 Summer; 23(3): 215-26.

DAVIS, S. et al. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2001 Oct 17; 93(20): 1557-62.

DAY, J.C. et al. Prenatal stress enhances stress and corticotropin-releasing factor-induced stimulation of hippocampal acetylcholine release in adult rats. J Neurosci, 1998 Mar, 18: 5, 1886-92.

DAY, . J.C. et al. Cocaine-induced increase in cortical acetylcholine release: interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Eur J Neurosci, 1997 Jun, 9: 6, 1130-6.

DAYAS, C.V. et al. Neuroendocrine responses to an emotional stressor: evidence for involvement of the medial but not the central amygdala. Eur J Neurosci, 1999 Jul, 11: 7, 2312-22.

DE BEAUREPAIRE, C. "Stress, adaptation et personalité". Performances Humaines & Techniques. Le stress. sep/oct 1994, nº 72 12-16.

De BECKER, P. et al. Autonomic testing patients with chronic fatigue syndrome. Am J Med, 1998 Sep, 105: 3A, 22S-26S.

DE BELLIS, M.D. et al. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. Am J Psychiatry. 2000 May; 157(5): 737-44.

DE BENEDITTIS, G. et al. The role of stressful life events in the persistence of primary headache: major events vs. daily hassles. Pain, 1992 Oct, 51: 1, 35-42.

DE BENEDITTIS, G. et al. The role of stressful life events in the onset of chronic primary headache. Pain, 1990 Jan, 40: 1, 65-75.

De BRABANDER, B. & GERITS, P. Chronic and acute stress as predictors of relapse in primary breast cancer patients. Patient Educ Couns. 1999 Jul; 37(3): 265-72.

DE DIOS, A. "Burnout: Un modelo de estrés laboral". En Estrés y Trabajo: El síndrome del burnout. De La Gándara J.J. Cauce Editorial. Madrid.1998.

DE FELIPE, C. Participación de la sustancia P en los mecanismos de recompensa. En Aspectos básicos y clínicos sobre la neurobiología de la adicción. Fundación Dr. Antonio Estévez. 2003.

DE GAETANO, G. Plaquetas, trombosis y aterosclerosis. Masson. Barcelona. 1984.

DE GROOT, M. et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. Psychosom Med. 2001 Jul-Aug; 63(4): 619-30.

DE JONGE, J. et al. Job strain, effort-reward imbalance and employee well-being: a large-scale cross-sectional study. Soc Sci Med, 2000 May, 50: 9, 1317-27.

DE LA SIERRA, A.; COCA, A. "Relaciones entre la hipertensión arterial y la arteriosclerosis". En Enfermedad Vascular e Hipertensión Arterial. Javier Díez. Harcourt Brace de España. Madrid. 1997.

DE LA TORRE, B. et al. Blood cortisol and dehydroepiandrosterone suphate (DHEAS) levels and CD4 T cell counts in HIV infection. Clin Exp Rheumatol, 1997 Jan, 15: 1, 87-90.

DE OYA, M. Metabolismo Lipídico.Fundación Jiménez Díaz. U.A.M. 1994.

DE PABLOS, R.M. et al. Stress increases vulnerability to inflammation in the rat prefrontal cortex. J Neurosc. 2006 May 24; 26(21): 5709-19.

DE PEDRO, N. et al. Effect of alpha-helical-CRF[9-41] on feeding in glodfish: involvement of cortisol and catecholamines. Behav Neurosci, 1997 Apr, 111: 2, 398-403.

DE SILVA, P.; MARKS, M. The role of traumatic experiences in the genesis of obsessive-compulsive disorder. Behav Res Ther, 1999 Oct, 37: 10, 941-51.

De VENTE, W. et al. Physiological differences between burnout patients and healthy controls: blood pressure, heart rate, and cortisol responses. Occup Environ Med. 2003 Jun; 60 Suppl 1: i54-61.

DE VISSER, D.C. et al. Cardiovascular response to mental stress in offspring of hypertensive parents: the Dutch Hypertension and Offspring Study. J Hypertens, 1995 Aug, 13: 8, 901-8.

De VRIES, J. & DRENT, M. The relationship between fatigue and clinical parameters in pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2004 Jun; 21(2): 127-36.

DE WAELE, C. et al. Saccular dysfunction in Menière's disease. Am J Otol, 1999Mar, 20: 2, 223-32.

DEAK, T. et al. Evidence that brief stress may induces the acute phase response in rats. Am J Phy-siol, 1997 Dec, 273: 6 Pt 2, R1998-2004.

DEANFIELD, J.E. et al. Isquemia miocárdica silente debida a estrés mental. The Lancet (Ed. Esp.) Vol 6, 3, 1985.

DEINZER, R. et al. Dynamics of stress-related decrease of salivary immunoglobulin A (sIgA): relationship to symtoms of the common cold and studying. Behav Med, 1998 Win, 23: 4, 161-9.

DEINZER, R. et al. Increase in gingival inflammation under academic stress. J Clin Periodontol, 1998 May, 25: 5, 431-3.

DEINZER, R. et al. Increase of crevicular interleukin 1beta under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. J Clin Periodontol, 1999 Jan, 26: 1, 1-8.

DEINZER, R. et al. Prolonged reduction of salivary immunoglobulin A (sIgA) after a major academic exam. Int J Psychophysiol. 2000 Sep; 37(3): 219-32.

DEJIN KARISSON, E. et al. Association of a lack of psychosocial resources and the risk of giving birth small for gestational age infants: a stress hypothesis. Br J Obstet Gynaecol, 2000 Jan, 107: 1, 89-100.

DEL BEL, E.A. et al. Differential expression of c-fos mRNA and Fos protein in the rat brain after restraint stress or pentylenetetrazol-induced seizures. Cell Mol Neurobiol, 1998 Jun, 18: 3, 339-46.

DEL C GONZALEZ, M.M. et al. Sleep increase after immobilization stress: role of the noradrenergic locus coeruleus system in the rat. Neurosci Lett, 1995 Dec, 202: 1-2, 5-8.

DEL RÍO, G. et al. Acute estradiol and progesterone administration reduced cardiovascular and catecholamine responses to mental stress in menopausal women. Neuroendocrinology, 1998 Apr, 67: 4, 269-74.

DEL RÍO, J. "Fármacos antidepresivos y antimaníacos". En Farmacología Humana. Jesús Flórez. 3ª Edición. Masson. Barcelona. 1997.

DELAUNAY, F. et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. J Clin Invest. 1997 Oct 15; 100(8): 2094-8.

DELBENDE, C. "Neurobiologie de la réponse au stress". En Stress, anxiété et pathologies Médicales. Servant D./Parquet Ph-J. Masson. París. 1995.

DELGADO GARCÍA, J.M. "Sistema Límbico". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

DEMICHELE, A. et al. Interleukin-6 -174G—>C polymorphism is associated with improved outcome in high-risk breast cancer. Cancer Res. 2003 Nov 15; 63(22): 8051-6.

DEMIR, B. et al. Platelet monoamine oxidase activity in alcoholism subtypes: relationship to personality traits and executive functions. Alcohol Alcohol. 2002 Nov-Dec; 37(6): 597-602.

DEMIR, B. et al. Regional cerebral blood flow and neuropsychological functioning in early and late onset alcoholism. Psychiatry Res. 2002 Oct 1; 115(3): 115-25.

DEMITRACK, M.A & CROFFORD, L.J. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Ann N Y Acad Sci. 1998 May 1; 840: 684-97.

DEMITRACK, M.A. Neuroendocrine correlates of chronic fatigue syndrome: a brief review. J Psychiatr Res, 1997 Jan, 31: 1, 69-82.

DENDA, M. et al. Immobilization-induced and crowded environment-induced stress delay barrier recovery in murine skin. Dr J Dermatol, 1998 May, 138: 5, 780-5.

DENDA, M. et al. Stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2000 Feb; 278(2): R367-72.

DENG, M.C. et al. Proinflammatory cytokines and cardiac pump function. Z Kardiol, 1997 Oct, 86: 10, 788-802.

DENG, Y. et al. Deamination of methylamine and aminoacetone increases aldehydes and oxidative stress in rats. Life Sci, 1998, 63: 23, 2049-58.

DENOLLET, J. et al. Inadequate response to treatment in coronary heart disease : adverse effects of type D personality and younger age on 5-year prognosis and quality of life. Circulation. 2000 Aug 8; 102(6): 630-5.

DENOLLET, J. et al. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. Lancet. 1996 Feb 17; 347(8999): 417-21.

DENTINO, A.N. et al. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. J Am Geriatr Soc. 1999 Jan; 47(1): 6-11.

DEREBERY, M.J. et al. The role of allergy in Meniere's disease. Otolaryngol Clin North Am, 1997 Dec, 30: 6, 1007-16.

DERIJK, R. et al. Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) production in humans: high sensitivity of TNF alpha and resistance of IL-6. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jul; 82(7): 2182-91.

DERIJK, R.H. et al. A common polymorphism in the mineralocorticoid receptor modulates stress responsiveness. A common polymorphism in the mineralocorticoid receptor modulates stress responsiveness. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Oct 3.

DEROCHE, V. et al. Glucocorticoids and behavioral effects of psychostimulants. II: cocaine intravenous self-administration and reinstatement depend on glucocorticoid levels. J Pharmacol Exp Ther, 1997 Jun, 281: 3, 1401-7.

DESCARREAUX, M. Étude des déficits sensori-moteurs associés aux douleurs lombaires. Effets de la douleur chronique, effets de la douleur expérimentale et traitements des lombalgies chroniques. Martin Descarreaux 2004.

DESMEULES, J.A. et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2003 May; 48(5): 1420-9.

DESPRÉS, J.P. et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med, 1996 Apr, 334: 15, 952-7.

DEUTCH, A.Y. & YOUNG CH.D. A model of stress-induced activation of prefrontal cortical dopamine systems: coping and the developpment of post-traumatic stress disorders. En Neurobiological and Clinical Consequences of Stress. Friedman M.J./Charney D.S./Deutch A.Y. Lippincott-Raven Publishiers. Philadelphia. 1995.

DEVEREUX, J.J. et al. Epidemiological study to investigate potential interaction between physical and psychosocial factors at work that may increase the risk of symptoms of musculoskeletal disorder of the neck and upper limb. Occup Environ Med. 2002 Apr; 59(4): 269-77.

DEVESA, F.; ESQUIFINO, A., TRESGUERRES J.A.F. "Hormonas adenohipofisarias". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

DeVRIES, A.C. et al. Social stress exacerbates stroke outcome by suppressing Bcl-2 expression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Sep 25; 98(20): 11824-8.

DEXEUS TRÍAS DE BES, F. "Disfunciones sexuales". En Protocolos asistenciales de Ginecología y Obstetricia. Tomo II. S.E.G.O. 1994.

DHABHAR, F .S. Stress-induced enhancement of cell-mediated immunity. Ann N Y Acad Sci, 1998 May, 840: 359-72.

DHABHAR, F.E. et al. Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. Brain Behav Immun, 1997 Dec, 11: 4, 286-306.

DHABHAR, F.S. Acute stress enhances while chronic stress suppresses skin immunity. The role of stress hormones and leukocyte trafficking. Ann N Y Acad Sci. 2000; 917: 876-93.

DHABHAR, F.S. et al. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999 Feb, 96: 3, 1059-64.

DHABHAR, F.S. et al. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. Role of adrenal steroid hormones. J Immunol, 1996 Aug, 157: 4, 1638-44.

DHABHAR, F.S. et al. Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity. J Immunol, 1996 Apr, 156: 7, 2608-15.

DHABHAR, F.S. et al. Stress-induced enhancement of skin immune function: A role for gamma interferon. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Mar 14; 97(6): 2846-51.

DHABHAR, F.S. Stress, leukocyte trafficking, and the augmentation of skin immune function. Ann N Y Acad Sci. 2003 May; 992: 205-17.

DHABHAR, F.S. Stress-induced augmentation of immune function—the role of stress hormones, leukocyte trafficking, and cytokines. Brain Behav Immun. 2002 Dec; 16(6): 785-98.

D'HOOGHE, T.M. The prevalence of spontaneous endometriosis in the baboon (Papio anubis, Papio cynocephalus) increases with the duration of captivity. Acta Obstet Gynecol Scand. 1996 Feb; 75(2): 98-101.

DIAMOND SEYMOUR; SOLOMÓN, G.D. "Cefalea de tipo tensional". En Cefaleas. Fisiopatología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. Rapoport A.M./Sheftell F.D. Cefaleas. Fisiopatología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1994.

DÍAZ RUBIO, E.; RODRÍGUEZ LESCURE, A. "Oncología Médica. Principios Generales". En Medicina Interna Díaz Rubio M/Espinós D. Tomo II. Panamericana. 1996.

DÍAZ-RUBIO, M. "Enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Enfermedad de Crohn". En Plan de Actualización en Gastroenterología. M. Díaz-Rubio. Módulo II. Ed. Médica Internacional/ Glaxo. 1987.

DÍAZ-RUBIO, M. "Trastornos de la motilidad intestinal". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

DÍAZ-RUBIO, M.; TAXONERA SAMSÓ, C. "Dispepsia funcional". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

DICKHAUS, B. et al. Irritable bowel syndrome patients show enhanced modulation of visceral perception by auditory stress. Am J Gastroenterol. 2003 Jan; 98(1): 135-43.

DIETERICH, K.D. et al. Corticotropin-releasing factor receptors: An overview. Exp Clin Endocrinol Diabetes 105, 1997, 65-82.

DIETZ, N.M. et al. Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during mental stress in humans. J Physiol. 1994 Oct 15; 480 (Pt 2): 361-8.

DIMICCO, J.A. et al. Role of the dorsomedial hypothalamus in the cardiovascular response to stress. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1996 Feb, 23: 2, 171-6.

DIMMELER, S. et al. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? Eur Cytokine Netw, 1998 Dec, 9: 4, 697-8.

DIMSDALE, J.E. & HERD, J.A. Variability of plasma lipids in response to emotional arousal. Psychosom Med. 1982 Nov; 44(5): 413-30.

DINAN, T.G. et al. Assessment of central noradrenergic functioning in irritable bowel syndrome using a neuroendocrine challenge test. J Psychosom Res, 1990, 34: 5, 575-80.

DINAN, T.G. et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? Gastroenterology. 2006 Feb; 130(2): 304-11.

DIORIO, D. et al. The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. J Neurosci, 1993 Sep, 13: 9, 3839-47.

DOBBIN, J.P. et al. Cytokine production and lymphocyte transformation during stress. Brain Behav Immun. 1991 Dec; 5(4): 339-48.

DOBKIN, P.L. et al. Psychosocial contributors to mental and physical health in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res, 1998 Feb, 11: 1, 23-31.

DOBSON, A.J. et al. Heart attacks and the Newcastle earthquake. Med J Aust. 1991 Dec 2-16; 155(11-12): 757-61.

DODT, C. et al. The stress hormone adrenocorticotropin enhances sympathetic outflow to the muscle vascular beb in humans. J Hypertens, 1998 Feb, 16: 2, 195-201.

DOHRENBUSCH, R. et al. Fibromyalgia as a disorder of perceptual organization? An analysis of acoustic stimulus processing in patients with widespread pain. Z Rheumatol, 1997 Dec 56: 6, 334-41.

DOLE, N. et al. Maternal stress and preterm birth. Am J Epidemiol. 2003 Jan 1; 157(1): 14-24.

DOMÍNGUEZ, C.; LAMAS, S. "Biología celular molecular del endotelio". En Enfermedad Vascular e Hipertensión Arterial. Javier Díez. Harcourt Brace de España. Madrid. 1997.

DORFMAN, M. et al. Chronic intermittent cold stress activates ovarian sympathetic nerves and modifies ovarian follicular development in the rat. Biol Reprod. 2003 Jun; 68(6): 2038-43.

DÖRNER, G. et al. "Bases neuroendocrinológicas de la homosexualidad". En Hormonas, instintos y emociones. J. Botella Llusiá/ J.A.F. Tresguerres. Editorial Complutense. 1ª Edición. 1996.

DÖRNER, G. et al. Prenatal stress as possible aetiogenetic factor of homosexuality in human males. Endokrinologie, 1980 Jun, 75: 3, 365-8.

DÖRNER, G. et al. Prevention of demasculinization and feminization of the brain in prenatally stressed male rats by perinatal androgen treatment. Exp Clin Endocrinol, 1983 Jan, 81: 1, 88-90.

DÖRNER, G. et al. Stressful events in prenatal life of bi- and homosexual men. Exp Clin Endocrinol, 1983 Jan, 81: 1, 83-7.

DOSSEIN, P.H. et al. Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. Pain 1999 Nov; 83(2): 313-9.

DRAGO, F. et al. Prenatal stress induces body weight deficit and behavioural alterations in rats: the effect of diazepam. Eur Neuropsychopharmacol. 1999 Mar; 9(3): 239-45.

DRELL, T.L. et al. Effects of neurotransmitters on the chemokinesis and chemotaxis of MDA-MB-468 human breast carcinoma cells. Breast Cancer Res Treat. 2003 Jul; 80(1): 63-70.

DRETS, M et al. Retardo mental, malformaciones congénitas y aberraciones cromosómicas subteloméricas crípticas. Rev Med. Uruguay 2005; 21: 93-106.

DROSSMAN, D.A. et al. Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. Gastroenterology, 1982 Sep, 83: 3, 529-34.

DROSSMAN, D.A. Presidential addres: Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. Psychosom Med, 1998 May, 60: 3, 258-67.

DRUGAN, R.C. et al. Environmentally induced changes in peripheral benzodiazepine receptors are stressor and tissue specific. Pharmacol Biochem Behav. 1995 Apr; 50(4): 551-62.

DRUGAN, R.C. et al. Inescapable shock reduces [3H]Ro 5-4864 binding to «peripheral-type» benzodiazepine receptors in the rat. Pharmacol Biochem Behav. 1986 Jun; 24(6): 1673-7.

DRUMMOND, P.D. et al. Increased psychosocial stress and decreased mucosal immunity in children with recurrent upper respiratory tract infections. J Psychosom Res, 1997 Sep, 43: 3, 271-8.

DUCHER, M. et al. Stress-induced renal alterations in normotensives offspring of hypertensives and in hypertensives. Am J Hypertens. 2002 Apr; 15(4 Pt 1): 346-50.

DUEÑAS DÍEZ, J.L. "Hemorragia uterina disfuncional". En Protocolos asistenciales de Ginecología y Obstetricia. Tomo II. S.E.G.O. 1994.

DUFFY, L.C. et al. Relevance of major stress events as a indicator of disease activity prevalence in inflammatory bowel disease. Behav Med, 1991 Fall, 17: 3, 101-10.

DUGUÉ, B. Effects of psychological stress on plasma interleukins-1beta and 6, C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, antidiuretic hormone and serum cortisol. Scand J Clin Lab Invest, 1993 Oct, 53: 6, 555-61.

DUIJTS, S.F. et al. The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. Int J Cancer. 2003 Dec 20; 107(6): 1023-9.

DUMAN, R.S. et al. A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry. 1997 Jul; 54(7): 597-606. Review.

DUMONT, E.C. et al. Involvement of central angiotensin receptors in stress adaptation. Neuroscience, 1999, 93: 3, 877-84.

DUNN, A..J. "Psychoneuroimmunology: Introduction and General Perspectives". En Stress, the Immune system and Psychiatry. B.E. Leonard/K. Miller. Wiley.1995.

DUNN, A.J. & WELCH, J. Stress- and endotoxin-induced increases in brain tryptophan and serotonin metabolism depend on sympathetic nervous system activity. J Neurochem, 1991 Nov, 57: 5, 1615-22.

DUNNEBIER, E.A. et al. Two-phase endolymphatic hydrops: a new dynamic guinea pig model. Acta Otolaryngol, 1997 Jan, 117: 1, 13-9.

DUPOND, L..J. et al. Relationship between autoimmune diseases and personality traits in women. Presse Med, 1990 Dec 22-29, 19: 44, 2019-22.

DURÁN RODRÍGUEZ-HERVADA, A. & CHARRO SALGADO, A.L. "Estructura y Función del Sistema Endrocino". En Medicina Interna Díaz Rubio M/Espinós D. Tomo II. Panamericana. 1996.

DURAN, V. et al. The effect of stress and personality structure on the onset and severity of the clinical picture of psoriasis. Med Pregl, 1993, 46: 3-4, 120-3.

DUTOUR, A. et al. Hormonal response to stress in brittle diabetes. Psychoneuroendocrinology, 1996 Aug, 21: 6, 525-43.

DY, F.J.F. Unidades de representación Visual: Contenido de trabajo y estrés en el trabajo de Oficinas. Colección Informes O.I.T. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. 1987.

DYSART, J.M. et al. Ethnic differences in the myocardial and vascular reactivity to stress in normotensive girls. Am J Hypertens. 1994 Jan; 7(1): 15-22.

EBNER, K. & SINGEWALD, N. The role of substance P in stress and anxiety responses. Amino Acids. 2006 Jul 6.

EBRECHT, M. et al. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. Psychoneuroendocrinology. 2004 Jul; 29(6): 798-809.

EDITORIAL. The American Journal of Gastroenterology. 1998. 93: 3, 291-2.

EGAN, M. F. et al. Neurobiology of schizophrenia. Curr Opin Neurobiol, 1997 Oct, 7: 5, 701-7.

EHRSTROM, S.M. et al. Signs of chronic stress in women with recurrent candida vulvovaginitis. Am J Obstet Gynecol. 2005 Oct; 193(4): 1376-81.

EL ESTRÉS FÍSICO Y PSICOLÓGICO EN EL TRABAJO (ed. esp. de la publicación original "Physical and phycological stress at work"). Centro de Publicaciones. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. Madrid. 1987.

EL KHODOR, B.F. & BOKSA, P. Transient birth hypoxia increases behavioral responses to repeated stress in the adult rat. Behav Brain res, 2000 Jan, 107: 1-2, 171-5.

ELENKOV, I..J. Neuroendocrine effects on immune system. Cap. 28. Endotext.com 2003.

ELENKOV, I.J. et al. Stress, corticotropin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/ inflammatory response: acute and chronic effects. Ann N Y Acad Sci, 1999 Jun, 876: 1-11; discussion 11-3.

ELENKOV, I.J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. Ann N Y Acad Sci. 2004 Jun; 1024: 138-46.

ELIAS, J.A. et al. New insights into the pathogenesis of asthma. J Clin Invest. 2003 Feb; 111(3): 291-7.

ELL, K. et al. Social relations, social support and survival among patients with cáncer. J Psychosom Res, 1992 Sep, 36: 6, 531-41.

ELLARD, K. et al. Acute and chronic stress in duodenal ulcer disease. Gastroenterology, 1990 Dec, 99: 6, 1628-32.

ELMAN, I. et al. Effect of acute metabolic stress on pituitary-adrenal axis activation in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry, 1998 Jul, 155: 7, 979-81.

ELMQUIST, J.K. et al. Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. Endocrinology, 1997 Feb, 138: 2, 839-42.

EL-SHIKH, H et al. Acontecimientos vitales y adicción: una revisión de la bibliografía. Eur. J. Psychiat. Vol 18, 3, (162-170), 2004.

ELY, D.R. et al. Effects of restraint stress on feeding behavior of rats. Physiol Behav, 1997 Mar, 61: 3, 395-8.

ENCK, P. et al. Psychosocial factors in Crohn disease-an overview. Z Gastroenterol, 1996 Oct, 34: 10, 708-13.

ENDRESEN, I.M. et al. Brief uncontrollable stress and psychological parameters influence human plasma concentrations of IgM and complement component C3. Behav Med, 1991 Win, 17: 4, 167-76.

ENGBERG, I.B. et al. Patients experiences of herpes zoster and postherpetic neuralgia. J Adv Nurs, 1995 Mar, 21: 3, 427-33.

ENGEL, J.A. et cols. "Neurochemical and behavioural studies on ethanol and nicotine interactions". En Interactive Monoaminergic disorders. Tomás Palomo/Richard J .Beninger/Trevor Archer. Ed. Síntesis. Madrid 1998. Pgs. 213-226.

ENGELBORGHS, S. & DE DEYN, PP. The neurochemistry of Alzheimer's disease. Acta Neurol Belg, 1997 Jun, 97: 2, 67-84.

ENRÍQUEZ GONZÁLEZ, L."Patología funcional de las vías biliares". En Avances en Gastroenterología. Díaz- Rubio.Vol. II. Jarpyo Editores. 1985.

ENWONWU, C. O. Bionutrition and oral cáncer in humans. Crit Rev Oral Med, 1995, 6: 1, 5-17.

EPEL, E.S. et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Dec 7; 101(49): 17312-5.

EPHGRAVE, K.S. et al. Gastric contractions, secretions and injury in cold restraint. Neurogastroenterol Motil, 1997 Sep, 9: 3, 187-92.

EPPING JORDAN, M.P. et al. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. Nature, 1998 May, 393: 6680, 76-9.

ERB, C. et al. Effect of mental and physical stress on intraocular pressure-a pilot study. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1998 May, 212: 5, 270-4.

ERICSSON, A. et al. A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. J Neurosci, 1994 Feb, 14: 2, 897-913.

ERIKSSON, P.S. & WALLIN, L. Functional consequences of stress-related suppression of adult hippocampal neurogenesis - a novel hypothesis on the neurobiology of burnout. Acta Neurol Scand. 2004 Nov; 110(5): 275-80.

ERNST, M. et al. High presynaptic dopaminergic activity in children with Tourette's disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999 Jan, 38: 1, 86-94.

ESCARABAJAL, M.D. Aspectos neurológicos, neuropsicológicos y psicofarmacológicos del alcoholismo. II Congreso Internacional de Neuropsicología en Internet. Mayo 2003.

ESCH, T. et al. Stress in cardiovascular diseases. Med Sci Monit. 2002 May; 8(5): RA93-RA101.

ESCH, T. et al. Stress-related diseases — a potential role for nitric oxide. Med Sci Monit. 2002 Jun; 8(6): RA103-18.

ESCH, T. et al. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders. Neuro Endocrinol Lett. 2002 Jun; 23(3): 199-208.

ESCOBAR, A. Fisiopatología y neuropatología de la enfermedad de Parkinson. Rev. Mex. Neurici. 2003 4(5) : 295-303.

ESCOBAR, F.; ESCOBAR, H.; MORREALE, G. "Fisiología del tiroides". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

ESKIOCAK, S. et al. Effect of psychological stress on the L-arginine-nitric oxide pathway and semen quality. Braz J Med Biol Res. 2006 May; 39(5): 581-8.

ESKIOCAK, S. et al. Glutathione and free sulphydryl content of seminal plasma in healthy medical students during and after exam stress. Hum Reprod. 2005 Sep; 20(9): 2595-600.

ESLER, M et al. The neuronal noradrenaline transporter, anxiety and cardiovascular disease. J Psychopharmacol. 2006 Jul; 20(4 Suppl): 60-6.

ESPADALER, J. M. Diccionario Enciclopédico de Cefaleas. Salvat Editores. Barcelona. 1986.

ESPINOSA, E. & BERMÚDEZ-RATTONI, F. Relación conducta-inmunidad: el papel de las citocinas. Rev. Invest. Clin. 2001; 53(3): 240-253.

ESPLUGUES, J.V. & LÓPEZ-JARAMILLO P. "Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de las plaquetas". En Farmacología Humana. Jesús Flórez. 3ª Edición. Masson. Barcelona. 1997.

ESPÓSITO DEL PUENTE, A. et al. Glycemic response to stress is altered in euglycemic Pima Indians. Int J Obes Relat Metab Disord, 1994 Nov, 18: 11, 766-70.

ESPOSITO, K. et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. Circulation. 2002 Oct 15; 106(16): 2067-72.

ESPOSITO, P. et al. Acute stress increases permeability of the blood-brain-barrier through activation of brain mast cells. Brain Res. 2001 Jan 5; 888(1): 117-127.

ESPOSITO, P. et al. Corticotropin-releasing factor (CRF) can directly affect brain microvessel endothelial cells. Brain Res. 2003 Apr 11; 968(2): 192-8.

ESPOSITO, P. et al. Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress. J Pharmacol Exp Ther. 2002 Dec; 303(3): 1061-6.

ESTAPE RODRÍGUEZ, J. & GONZÁLEZ BARÓN, M. "Historia natural y factor etiológico del cáncer". En Medicina Interna Farreras/Rozman. Vol.I. 13 edición. Mosby-Doyma Libros. 1995.

ESTEBAN BERNALDEZ, J.; PÉREZ DE LA SERNA, J.; DÍAZ-RUBIO, M. "Ulcera gastroduodenal: etiopatogenia". En Plan de Actualización en Gastroenterología. M. Díaz-Rubio. Módulo II. Ed. Médica Internacional/Glaxo. 1987.

ESTEBAN BERNALDEZ, J.M. "Úlcera de stress: fisiopatología y tratamiento". En Avances en Gastroenterología. Díaz-Rubio vol. II. Jarpyo Editores. 1985.

ESTERLING, B.A. et al. Chronic stress, social support, and persistent alterations in the natural killer cell response to cytokines in older adults. Health Psychol. 1994 Jul; 13(4): 291-8.

ESTEVAN SOLANO, J.M. Eoideniología y repercusión socio-económica de la patología vascular. En "Angiología y Cirugía Vascular". M.A. Cairols. Expaxs. Barcelona. 1993.

ESTÉVEZ-GONZÁLEZ, C. et al. Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. Rev Neurol 2000; 31 (6): 566-577.

ESTRÉS LABORAL Y SISTEMA INMUNITARIO: Reacciones linfocitarias durante el trabajo por turnos rotatorios. Resultados preliminares. (Artículo original de R. Curti, L. Radice, G.C. Cesana, R. Zanettini y A. Greco publicado en la Revista "Medicine del Lavoro", 1982, 6, 564-570). Notas y Documentos sobre Prevención de Riesgos Laborales. 149, 1985.

ETAYO, J.C.; DÍEZ, J. "Estructura y composición de la pared vascular". En Enfermedad Vascular e Hipertensión Arterial. Javier Diez. Harcourt Brace de España. Madrid. 1997.

EVANS, D.L. et al. Severe life stress as a predictor of early disease progression in HIV infection. Am J Psychiatry, 1997 May, 154: 5, 630-4.

EVANS, M.J. et al. The integrative control of adrenocorticotrophin secretion: a critical role for corticotrophin- releasing hormone. J Endocrinol, 1996 Mar, 148: 3, 475-83.

EVERS, R.A. et al. A treatment model for motor tics based on a specific tension-reduction technique. J Behav Ther Exp Psychiatry, 1994 Sep, 25: 3, 255-60.

EVERSON, M.P. et al. Is there immune dysregulation in symptomatic Gulf War veterans? Z Rheumatol. 2000; 59 Suppl 2: II/124-6.

EVERSON, S.A. et al. Anger expression and incident stroke: prospective evidence from the Kuopio ischemic heart disease study. Stroke. 1999 Mar; 30(3): 523-8.

EVERSON, S.A. et al. Hopelessness and 4-year progression of carotid atherosclerosis. The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997 Aug; 17(8): 1490-5.

EVERSON, S.A. et al. Hostility and increased risk of mortality and acute myocardial infarction: the mediating role of behavioral risk factors. Am J Epidemiol. 1997 Jul 15; 146(2): 142-52.

EVERSON, S.A. et al. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study. BMJ. 1997 Feb 22; 314(7080): 553-8.

EVERSON, S.A. et al. Stress-induced blood pressure reactivity and incident stroke in middle-aged men. Stroke. 2001 Jun; 32(6): 1263-70.

EYSENK, H.J. Tabaco, personalidad y estrés . Herder. Barcelona. 1994.

FACTORES PSICOSOCIALES EN EL TRABAJO: NATURALEZA, INCIDENCIAS Y PREVENCIÓN. Serie Seguridad, Higiene y Medicina del Trabajo. nº 56, O.I.T. Ginebra, 1984.

FADDA, P. et al. Dopamine and opioids interactions in sleep deprivation. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1993 Mar; 17(2): 269-78.

FADDA, P. et al. Stress-induced sleep deprivation modifies corticotropin releasing factor (CRF) levels and CRF binding in rat brain and pituitary. Pharmacol Res, 1997 May, 35: 5, 443-6.

FAGAN, J. et al. Relationship of self-reported asthma severity and urgent health care utilization to psychological sequelae of the September 11, 2001 terrorist attacks on the World Trade Center among New York City area residents. Psychosom Med. 2003 Nov-Dec; 65(6): 993-6.

FAGGIONI, R. et al. IL-1 beta mediates leptin inductions during inflammation. Am J Physiol, 1998 Jan, 274: 1 Pt 2, R204-8.

FALLER, H. et al. Do psychological factors modify survival of cáncer patients? II: Results of an empirical study with bronchial carcinoma patients. Psychother Psychosom Med Psychol, 1997 Jun, 47: 6, 206-18.

FANG, X. et al. Mechanisms for lysophosphatidic acid-induced cytokine production in ovarian cancer cells. J Biol Chem. 2004 Mar 5; 279(10): 9653-61.

FARID, BT. et al. Occupational risk factors in patients with alcohol or non-alcoholic liver disease. Alcohol Alcohol.1994 Jul; 29(4): 459-63.

FARLEY, M. & PATSALIDES, B.M. Physical symptoms, posttraumatic stress disorder, and healthcare utilization of women with and without childhood physical and sexual abuse. Psychol Rep. 2001 Dec; 89(3): 595-606.

FARMER, J.A. & TORRE-AMIONE, G. The renin angiotensin system as a risk factor for coronary artery disease. Curr Atheroscler Rep. 2001 Mar; 3(2): 117-24.

FARNÉ, M. et al. The effect of daily hassles on salivary IgA: experimental evidence. Boll Soc Ital Biol Sper, 1992 Jun, 68: 6, 409-12.

FARRELL, S.P. et al The impact of cognitive distortions, stress, and adherence on metabolic control in youths with type 1 diabetes. J Adolesc Health. 2004 Jun; 34(6): 461-7.

FARRIOL, M. et al. Polyamines in the gastrointestinal tract. Nutr Hosp. 2000 May-Jun; 15(3): 85-91.

FAUVEL, J.P. et al. Stress-induced renal functional alterations in normotensives. Am J Hypertens, 1991 Dec, 4: 12 Pt 1, 955-8.

FAWZY, F.I. et al. A structured psychiatric intervention for cáncer patients. I. Changes over time in methods of coping and affective disturbance. Arch Gen Psychiatry, 1990 Aug, 47: 8, 720-5.

FAWZY, F.I. et al. A structured psychiatric intervention for cáncer patients. II. Changes over time in immunological measures. Arch Gen Psychiatry, 1990 Aug, 47: 8, 729-35.

FEHMANN, H.C. et al. Leptin: a potent inhibitor of insulin secretion. Peptides, 1997, 18: 8, 1267-73.

FEIGHNER, J.P. & BOYER, W.F. "Marcadores biológicos de depresión". En Diagnóstico de la Depresión. Perspectiva en Psiquiatría. Vol II. Wiley. 1991.

FEINLE, C. & FRIED, M. Functional dyspepsia. Ther Umsch, 1997 Nov, 54: 11, 629-34.

FELKER, B. et al.. Influence of mental stress on the Endocrine System. En Handbook of Stress Medicine: an organ system approach. Hubbard JR/Workman EA. CRC Press LLC. 1998.

FELTEN, D.L. et al. Noradrenergic and peptidergic innervation of secondary lymphoid organs: role in experimental rheumatoid arthritis. Eur J Clin Invest, 1992 Oct, 22 Suppl 1: 37-41.

FELTEN, D.L. et cols. Noradrenergic and peptidergic innervation of limphoid tissue. J.Immunol.135: 755s-765s. 1985.

FENGA, C. et al. Stressful life events and fibrinogen level in middle-aged teachers. Psychopathology. 2004 Mar-Apr; 37(2): 64-8.

FENICI, R. et al. Arrhythmogenic Role of Mental Stress in Patients with Wolff-Parkinson-White Síndrome. www.heartweb.org/heartweb/1196/ep0010.htm.

FENSTER, L. et al. Effects of psychological stress on human semen quality. J Androl, 1997 Mar, 18: 2, 194-202.

FENSTER, L. et al. Psychological stress in the workplace and menstrual function. Am J. Epidemiol, 1999 Jan 15, 149: 2, 127-34.

FERNÁNDEZ DE MOLINA, A. "Los comportamientos de defensa, huida y agresión". En Hormonas, instintos y emociones. Botella Llusiá J./Tresguerres J.A. Editorial Complutense. 1ª Edición. 1996.

FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, JC. Emociones y asma bronquial. Tesis Doctoral. 1999. Universidad Complutense de Madrid.

FERNÁNDEZ, E. et al. Relative contributions of life events versus daily hassles to the frecuency and intensity of headaches. Headache, 1996 Nov, 36: 10, 595-602.

FERNÁNDEZ, G et al. Immobilization stress induces c-Fos accumulation in liver. Cell Stress Chaperones. 2000 Oct; 5(4): 306-12.

FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ, E.; LUQUE OTERO, M.; FERNÁNDEZ PINILLA, Mª C.; MARTELL CLAROS, N. "Hipertensión arterial". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ, E.; RODRÍGUEZ, MOLINA, J.J.; ZABAY BECERRIL, J.M. "Inmunidad y Cáncer". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

FERNÁNDEZ-ESPEJO, E. Neurobiología básica de la formación hipocámpica. Rev. Neurol. 1996, 24(131): 779-784.

FERNÁNDEZ-ESPEJO, E. ¿Cómo funciona el *nucleus accumbens*? Rev. Neurol 2000; 30(9): 845-849.

FERNÁNDEZ-ESPEJO, E. Bases neurobiológicas de la drogadicción. Rev Neurol 2002; 34(7): 659-664.

FERNÁNDEZ-LÓPEZ, JA et al. El estrés laboral: un nuevo factor de riesgo. ¿Qué sabemos y qué podemos hacer? SemFYC. Mayo 2003. Vol 31, nº 08, p 524-526.

FERNÁNDEZ-REAL, J.M. & RICART, W. Insulin action, inflammation and atherosclerosis. Endocrine Reviews, June 2003, 24(3): 278-301.

FERNÁNDEZ-REAL, J.M. et al. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocr Rev. 2003 Jun; 24(3): 278-301.

FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, J.C. Capítulo 4. Emociones y asma bronquial. Tesis Doctoral. 1999. Universidad Complutense de Madrid.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J. et al. Bases moleculares y farmacológicas de la tolerancia/dependencia a cannabinoides. Conductas adictivas, Nov. 2001, vol 1, nº 01.

FERNQVIST FORBES, E.; LINDE, B. Insulin, absorption, glucose homeostasis, and lipolysis in IDDM during mental stress. Diabetes Care, 1991 Nov, 14: 11, 1006-12.

FERNSTROM, J.D. Dietary effects on brain serotonin sybthesis: relationship to appetite regulation. Am J Clin Nutr, 1985 Nov, 42: 5 Suppl, 1072-82.

FERRANNINI, E. et al. Insulin: new roles for an ancient hormone. Eur J Clin Invest, 1999 Oct, 29: 10, 842-52.

FERRARI, R. The role of TNF in cardiovascular disease. Pharmacol Res, 1999 Aug, 40: 2, 97-105.

FERRER, I. Distribución anatómica de los neurotransmisores en el sistema nervioso central. Jano 30, sep11/oct 1985. vol.XXIX, 616-M.

FERRERI, M. & RADAT, F. "Thérapeuthique du stress". En Impact Medecin. Les dossiers du Praticien. nº 229. Le stress. 1994.

FERRERI, M.; CROCQ, L. "Pathologie du stress". En Impact Medecin. Les dossiers du Praticien. nº 229. Le stress. 1994.

FERRERI, M.; NUSS, P. "Psychopathologie". En Impact Medecin. Les dossiers du Praticien. nº 229. Le stress. 1994.

FEUERSTEIN, M. et al. Multidisciplinary rehabilitation of chronic work-related upper extremity disorders. Long-term effects. J Occup Med, 1993 Apr, 35: 4, 396-403.

FEYCHTING, M. et al. Reduced cáncer incidence among the blind (see comments). Epidemiology, 1998 Sep, 9: 5, 490-4.

FEYER, A.M. et al. The role of physical and psychological factors in occupational low back pain: a prospective cohort study. Occup Environ Med. 2000 Feb; 57(2): 116-20.

FICEK, S. K. et al. Subjective stress and coping in recurrent tension-type headache. Headache, 1995 Sep, 35-8, 455-60.

FICHERA, L.V. et al. Stress and personality as factors in women`s cardiovascular reactivity. Int J Psychophysiol, 1998 Mar, 28-2, 143-55.

FIDALGO VEGA, M. Síndrome de estar quemado por el trabajo o "burnout" (I). definición y proceso de generación. NTP 704. INSHT. 2006.

FIDALGO VEGA, M. Síndrome de estar quemado por el trabajo o "burnout" (II): consecuencias, evaluación y prevención. NTP 705. INSHT. 2006.

FIGUEREDO, C.M. et al. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. J Periodontol, 1999 Dec, 70: 12, 1457-63.

FINLAY, J.M. et al. The effects od stress on central dopaminergic neurons: possible clinical implications. Neurochem Res, 1997 Nov, 22: 11, 1387-94.

FIORONI, L. et al. Life events impact in patients with secondary amenorrhoea. J Psychosom Res. 1994 Aug; 38(6): 617-22.

FISCHER, W.F. et al. Personality characteristics of chronic bruxers. Behav Med, 1993 Summer, 19: 2, 82-6.

FITZGERALD, L.W. et al. Drugs of abuse and stress increase the expression of GluR1 and NMDAR1 glutamate receptor subunits in the rat ventral tegmental area: common adaptations among cross-sensitizing agents. J Neurosci, 1996Jan, 16: 1, 274-82.

FLEMINGER, S. Left-sided Parkinson`s disease in associated with greater anxiety and depression. Psychol Med, 1991 Aug, 21: 3, 629-638.

FLETCHER, M.A.; IRONSON, G.; GOODKIN, K.; ANTONI, M.H.; SCHNEIDERMAN, N.; KLIMAS, N.G. "Stress and Immune Function HIV-1 Disease". En Handbook of Stress Medicine: an organ system approach. Hubbard JR/Workman EA. CRC Press LLC. 1998.

FLOR, H. et al. Stress-related electromyographic responses in patients with chronic temporomandibular pain. Pain, 1991 Aug, 46: 2, 145-52.

FLORES FORMENTI, T. "Biofeedback: hacia el control del sistema psicosomático". En Medicina Psicosomática. Valdés M./Flores T./Tobeña A./Massana J. Ed. Trillas. México. 1983.

FLORES, O.; RODRÍGUEZ-LÓPEZ, A.Mª.; LÓPEZ-NOVOA. J.M. "Biología celular molecular del músculo liso vascular". En Enfermedad Vascular e Hipertensión Arterial. Javier Díez. Harcourt Brace de España. Madrid. 1997.

FLÓREZ LOZANO, J.A. & FLÓREZ VILLAVERDE, I. Acoso moral y psicológico al médico: *mobbing*. Salud Global Año V, nº 1, 2005.

FLÓREZ, J. "Farmacología general del sistena mervioso autónomo". En Farmacología Humana. Jesús Florez. 3ª Edición. Masson. Barcelona. 1997.

FLÓREZ, J. "Fármacos antipsicóticos neurolépticos". En Farmacología Humana. Jesús Florez. 3ª Edición. Masson. Barcelona. 1997.

FLÓREZ, J., PAZOS A. "Neurotransmisores en el sistema nervioso central". En Farmacología Humana. Jesús Florez. 3ª Edición. Masson. Barcelona. 1997.

FLÓREZ. J. "Fármacos analgésicos opioides". En Farmacología Humana. Jesús Florez. 3ª Edición. Masson. Barcelona. 1997.

FLÜGGE, G. et al. Monoamine receptors in the prefrontal cortex of Tupaia belangeri during chronic psychosocial stress. Cell tissue Res, 1997 Apr, 288: 1, 1-10.

FOLLICK, M.J. et al. Psychological distress as a predictor of ventricular arrhythmias in a post-myocardial infarction population. Am Heart J, 1988 Jul, 116: 1 Pt 1, 32-6.

FOLLWELL, M.J. & FERGUSON, A.V. Adrenomedullin influences magnocellular and parvocellular neurons of paraventricular nucleus via separate mechanisms. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2002 Dec; 283(6): R1293-302. Epub 2002 Aug 29.

FOLSOM, A.R. et al. Plasma fibrinogen: levels and correlates in young adults. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Am J Epidemiol. 1993 Dec 15; 138(12): 1023-36.

FONT, J. "Autoinmunidad". En Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas. Jorge Rojas-Rodríguez/Mario García-Carrasco/Ricard Cervera/Josep Font. Ediciones Doyma. Barcelona. 1998. 41-49.

FONTANA, F. et al. Endogenous opioid peptides and mental stress in congestive heart failure patients. Peptides, 1998, 19: 1, 21-6.

FONTANA, F. et al. Endothelin-1 response to mental stress in early ischemic lesions of the extremities due to systemic sclerosis. Peptides. 2005 Dec; 26(12): 2487-90.

FONTANA, F. et al. Opioid peptide modulation of circulatory and endocrine response to mental stress in humans. Peptides, 1997, 18: 2, 169-75

FONTANA, F. et al. Opioid peptides in response to mental stress in asymptomatic dilated cardiomyopathy. Peptides, 1998, 19: 7, 1147-53.

FONTANA, F. et al. Pressor effects of endogenous opioid system during acute episodes of blood pressure increases in hypertensive patients. Hypertension, 1997 Jan, 29: 1 Pt 1, 105-10.

FOPPA, I. et al. The relation of self-reported back pain to psychosocial, behavioral, and health-related factors in a working population in Switzerland. Soc Sci Med, 1996 Oct, 43: 7, 1119-26.

FORBES, D. et al. Psychological and social characteristic and precipitans of vomiting in children with cyclic vomiting syndrome. Dig Dis Sci, 1999 Aug, 44: 8 Suppl, 19S-22S.

FORD, D.E. et al. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. Arch Intern Med, 1998 Jul, 158: 13, 1422-6.

FORSEN, A. Psychosocial stress as a risk for breast cáncer. Psychother Psychosom, 1991, 55: 2-4, 176-85.

FORTUNE, D.G. et al. Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. Arch Dermatol. 2003 Jun; 139(6): 752-6.

FORTUÑO, Mª A.; HERNÁNDEZ, M.; DÍEZ, J. "Alteraciones de la estructura y la composición de la pared vascular en la hipertensión arterial". En Enfermedad Vascular e Hipertensión Arterial. Javier Diez. Harcourt Brace de España. Madrid. 1997.

FOSSIEZ, F. et al. Interleukin-17. Int Rev Immunol, 1998, 16: 5-6, 541-51.

FOWLER, G.C. et cols. Diagnóstico de los trastornos menstruales. Atención Médica Jun/Jul 1995. 26-37.

FOZ SALA, M.; SANMARTÍ SALA, A.; LUCAS MARTÍN, A. "Enfermedades del tiroides". En Medicina Interna Farreras/Rozman. Vol. I. 13 edición. Mosby-Doyma Libros. 1995.

FRANCO FERNÁNDEZ, M.D. et al. Tratornos de adaptación. Psiquiatría y Atención Primaria, Marzo 2003.

FRANCO, S.E. et cols. "Stress and Addiction". En Handbook of Stress Medicine: an organ system approach. Hubbard JR/Workman EA. CRC Press LLC. 1998.

FRANSEN, M. et al. Risk factors associated with the transition from acute to chronic occupational back pain. Spine. 2002 Jan 1; 27(1): 92-8.

FRASER, T.M. "Stress et Satisfaction au Travail. Etude critique". Série Ségurité, Hygiène et Médicine du Travail. nº 50. Bureau International du Travail. Geneve. 1983.

FRASURE SMITH, N. et al. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival . JAMA, 1993 Oct, 270: 15, 1819-25.

FRASURE-SMITH, N. et al. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation. 1995 Feb 15; 91(4): 999-1005. Erratum in: Circulation 1998 Feb 24; 97(7): 708.

FRASURE-SMITH, N. et al. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? Health Psychol. 1995 Sep; 14(5): 388-98.

FREDRIKSON, M. & BLUMENTHAL, J.A. Serum lipids, neuroendocrine and cardiovascular responses to stress in healthy Type A men.Biol Psychol. 1992 Oct; 34(1): 45-58.

FREDRIKSSON, K. et al. Risk factors for neck and upper limb disorders: results from 24 years of follow up. Occup Environ Med, 1999 Jan, 56: 1, 59-66.

FREEMAN, L.J. et al. Psychological stress and silent myocardial ischemia. Am Heart J, 1987 Sep, 114: 3, 477-82.

FREEMAN, R. M. et al. Psychological features of women with idiopathic detrusor instability. Urol Int, 1985, 40: 5, 257-9.

FREUND, V. & FROSSARD, N. Nerve growth factor (NGF) in inflammation and asthma. Rev Mal Respir. 2004 Apr; 21(2 Pt 1): 328-42.

FRICCHIONE, G.L. et al. Neuroimmunologic implications in coronary artery disease. Adv. Neuroimmunol, 1996, 6: 2, 131-42.

FRIEDERICH, H.C. et al. Stress and autonomic dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome. Schmerz. 2005 Jun; 19(3): 185-8, 190-2, 194. German.

FRIEDMAN, A. et al. Pyridostigmine brain penetration under stress enhances neuronal excitability and induces early immediate transcriptional response. Nat Med, 1996 Dec, 2: 12, 1382-5.

FRIEDMAN, E.M. & LAWRENCE, D.A. Environmental stress mediates changes in neuroimmunological interactions. Toxicol Sci. 2002 May; 67(1): 4-10.

FRIEDMAN, E.M.. et al. A role for CRH and the sympathetic nervous system in stress-induced immunosuppression. Ann NY Acad Sci 1995 Dec, 771: 396-418.

FRIEDMAN, M. et al. Alteration of type A behavior and its effect on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients: summary results of the recurrent coronary prevention project. Am Heart J. 1986 Oct; 112(4): 653-65.

FRIEDMAN, M. et al. Alteration of type A behavior and reduction in cardiac recurrences in postmyocardial infarction patients. Am Heart J. 1984 Aug; 108(2): 237-48.

FRIEDMAN, M. et al. Effect of discontinuance of type A behavioral counseling on type A behavior and cardiac recurrence rate of post myocardial infarction patients. Am Heart J. 1987 Sep; 114(3): 483-90.

FRIEDMAN, M. et al. Feasibility of altering type A behavior pattern after myocardial infarction. Recurrent Coronary Prevention Project Study: methods, baseline results and preliminary findings. Circulation. 1982 Jul; 66(1): 83-92.

FRIEDMAN, M.S. et al. Type A bahavior, non verbal expression style and health. J Pers Soc Psychol, 1985, 48, 1299-1315.

FRIMERMAN, A. et al. Changes in hemostatic function at times of cyclic variation in occupational stress. Am J Cardiol, 1997 Jan, 79: 1, 72-5.

FROMMBERGER, U.H. et al. Interleukin-6(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1997, 247: 4, 228-33.

FROSSARD, N, et al. Nerve growth factor and its receptors in asthma and inflammation. Eur J Pharmacol. 2004 Oct 1; 500(1-3): 453-65.

FRUCHT, M.M. et al. Distribution of seizure precipitants among elipepsy syndromes. Epilepsia 2000 Dec; 41(12): 1534-9.

FRUTH, S.J. et al. Factors associated with menstrual irregularities and decreased bone mineral density in female athletes. J Orthop Sports Phys Ther, 1995 Jul, 22: 1, 26-38.

FU, Y. et al. Nicotine-induced norepinephrine release in the rat amygdala and hippocampus is mediated throug brainstem nicotinic cholinergic. J Pharmacol Exp Ther, 1998 Mar, 284: 3, 1188-96.

FUCHS, E. & FLUGGE, G. Psychosocial stress induces molecular and structural alterations in the brain - How animal experiments help to understand pathomechanisms of depressive illnesses. Z Psychosom Med Psychother. 2001; 47(1): 80-97.

FUCHS, E. et al. Psychosocial stress, glucocorticoids, and structural alterations in the tree shrew hippocampus. Physiol Behav. 2001 Jun; 73(3): 285-91.

FUCHS, L.C. et al. Stress causes decrease in vascular relaxation linked with altered phosphorylation of heat shock proteins. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2000 Aug; 279(2): R492-8.

FUENTES, J.A.; DEL RÍO, J.; FLÓREZ, J. "Neurotransmisión por péptidos". En Neurofarmacología fundamental y clínica. Jesús Flórez/J.M. Martínez Lage. EUNSA. 1983.

FUJIOKA, A. et al. Differential effects of prenatal stress on the motphological maturation of hippocampal neurons. Neuroscience, 2006 Jun 21.

FUJIOKA, A. et al. Differential effects of prenatal stress on the morphological maturation of hippocampal neurons. Neuroscience. 2006 Aug 25; 141(2): 907-15.

FUJIOKA, T. et al. The effects of prenatal stress on the development of hypothalamic paraventricular neurons in fetal rats.. Neuroscience, 1999, 92: 3, 1079-88.

FUJITA, K. et al. Male sexual insufficiency. Nippon Rinsho, 1997 Nov, 55: 11, 2908-13.

FUKAO, A. et al. The relationship of psychological factors to the prognosis of hyperthyroidism in antithyroid drug-treated patients with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2003 May; 58(5): 550-5.

FUKUDA, M. et al. Decline in sex ratio at birth after Kobe earthquake. Hum Reprod. 1998 Aug; 13(8): 2321-2.

FUKUDO, S. & SUZUKI, J. Colonic motility, autonomic function, and gastrointestinal hormones under psychological stress on irritable bowel syndrome. Tohoku J Exp Med, 1987 Apr, 151: 4, 373-85.

FUKUDO, S. et al. Brain-gut induction of heat shock protein (HSP) 70 mRNA by psychophysiological stress in rats. Brain Res, 1997 May, 757: 1, 146-8.

FUKUDO, S. et al. Brain-gut interactions in irritable bowel syndrome: physiological and psychological aspect. Nippon Rinsho, 1992 Nov, 50: 11, 2703-11.

FUKUDO, S. et al. Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. A preliminary study. J Clin Gastroenterol, 1993 Sep, 17: 2, 133-41.

FUKUDO, S. et al. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotropic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. Gut, 1998 Jun, 42: 6, 845-9.

FUKUDO, S. et al. Impact of stress on alcoholic liver injury; a histopathological study. J Psychosom Res. 1989; 33(4): 515-21.

FUKUDO, S. et al. Psychophysiological stress induces heat shock cognate protein 70 messenger RNA in the hippocampus of rats. Neuroscience, 1999, 91: 4, 1205-8.

FURUYA, E. et al. [17-KS sulfate as a biomarker in psychosocial stress]. Rinsho Byori, 1998 Jun, 46: 6, 529-37.

FUSCO, B.M. et al. Alteration of central excitation circuits in chronic headache and analgesic misuse. Headache, 1997 Sep, 37: 8, 486-91.

GALA, F.J. et al. Aspectos psicosociales del dolor. C. Med. Psicosom. nº 66-2003.

GALBER G.S. & SCHATZ, H. Loss of vision due central serous choriorretinopathy following psychological stress. Am J Psychiatry, 1987 Jan, 144: 1, 46-50.

GALIANO, L. et al. Stress as a precipitating factor in migraine. Rev Neurol, 1995 Jul, 23: 122, 830-2.

GALLE, J. et al. Atherogenic lipoproteins, oxidative stress, and cell death. Kidney Int Suppl, 1999 Jul, 71: S62-5.

GALLEGO PAGE, J.C. et al. Disfunción ventricular transitoria tras estrés emocional. Rev Esp Cardiol 2004; 57(11): 1124-7.

GALLEGO, J. et al. Classical conditioning of ventilatory responses in humans. J Appl Physiol, 1991 Feb, 70: 2, 676-82.

GALLO, L.C. et al. Emotions and cognitions in coronary heart disease: risk, resilience, and social context. Cognitive Therapy and Research, vol. 29, nº 5, October 2004.

GALLO, L.C. et al. Occupation and subclinical carotid artery disease in women: are clerical workers at greater risk? Health Psychol. 2003 Jan; 22(1): 19-29.

GALLO, W.T. et al. Involuntary job loss as a risk factor for subsequent myocardial infarction and stroke: findings from the Health and Retirement Survey. Am J Ind Med. 2004 May; 45(5): 408-16.

GALSER, R. et al. Stress and the memory T-cell response to the Epstein-Barr virus in healthy medical students. Nealrh Psychol, 1993 Nov, 12: 6, 435-42.

GAMBORINO, E.; FORTEZA, J.; GARCÍA CONDE, J. "Biología molecular del melanoma maligno". En Melanoma Maligno. Moyano A.J. Ed. Argón. 1997.

GAO, H.B. et al. Glucocorticoid induces apoptosis in rat leydig cells. Endocrinology. 2002 Jan; 143(1): 130-8.

GAO, H.B. et al. Suppression of endogenous corticosterone levels in vivo increases the steroidogenic capacity of purified rat Leydig cells in vitro. Endocrinology. 1996 May; 137(5): 1714-8.

GARCÍA CIVERA, R.; RUÍZ GRANELL, R.; COSÍN AGUILAR, J.; LÓPEZ MERINO, V. "Síncope vasovagal". En Síncope. Gª Civera R./Sanjuan Mañez R./Cosín Aguilar J./López Merino V. MCR. 1989.

GARCÍA FERNÁNDEZ-ABASCAL, E. & MARTÍN DÍAZ, M.D. Sensibilidad y estabilidad temporal de índices de reactividad cardiovascular en el afrontamiento activo y pasivo. R.E.M.E. volumen: 1; n: 0.

GARCÍA IZQUIERDO, M.. "El estrés en contextos laborales; efectos psicológicos de los nuevos estresores". En Estrés y Psicopatología. Buendía Vidal J. Ed. Pirámide. Madrid. 1993.

GARCÍA MOJA, C. "Estrés y Trabajo". En: Estrés y Trabajo. El síndrome del burnout. De La Gándara J.J. Cauce Editorial. Madrid.1998.

GARCÍA PAREDES, J. "Enfermedad inflamatoria intestinal". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

GARCÍA RUIZ, C. Otros edemas. Fisiopatología y Clasificación de los edemas. Jano 11-17 Sep 1992. vol. LIII, nº 121-m, 59-61.

GARCÍA SANCHEZ, S. "Arritmias y estrés psíquico". En Arritmias.Jano.Vol.II, 7, Sept1988, 47-49.

GARCÍA VERA, M.P. et al. Stress-management training for essential hypertension: a controlled study. Appl Psychophysiol Biofeedback, 1997 Dec, 22: 4, 261-83.

GARCÍA, A.G & GANDÍA, L. Fronteras en la enfermedad de Alzheimer. Farmaindustria. Serie Científica. Madrid 2003.

GARCIA, R. Stress, hippocampal plasticity, and spatial learning. Synapse. 2001 Jun 1; 40(3): 180-3.

GARCÍA-COSÍO MIR, F. "Arritmias cardíacas". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

GARCÍA-FERNÁNDEZ, R. et al. [Endothelial dysfunction in cardiologists after 24 hours on call. Rev Esp Cardiol. 2002 Nov; 55(11): 1202-4.

GARCÍA-RUDAZ, C. et al. Peripheral catecholamine alterations in adolescents with polycystic ovary syndrome. Clinical Endocrinology. 1998 August 49, 221.

GARCÍA-SANCHEZ, A. Receptores de neurotransmisores. Jano 30, Sep.11/Oct. 1985. vol.XXIX, 616-M, 47-54.

GARCÍA-SANCHEZ, S.; BAYÉS DE LUNA, A.; GUINDO, J. "Estrés psicológico y muerte súbita cardíaca". En Muerte súbita cardíaca. A. Bayés de Luna, P. Brugada, J. Cosín Aguilar y F. Navarro-López. Laboratorios Dr. Esteve. Barcelona.1991.

GARCÍA-SEGURA, L.M. et al. Minireview: Role of glia in neuroendocrine function. Endocrinology. 2004 Mar; 145(3): 1082-6. Epub 2003 Dec 11.

GARCÍA-SEVILLA, J.A & BARTUREN, F. "Fármacos que modifican la actividad simpática". En Farmacología Humana. Jesús Florez. 3ª Edición. Masson. Barcelona. 1997.

GARCÍA-VERA, Mª P.; SANZ, J.; AVIA, Mª D. "La utilización de terapias cognitivas y de la conducta". En Psiquiatría en Atención Primaria. Grupo Aula Médica. 1998.

GARDNER, J.D. et al. Leptin affects food intake via CRF-receptor mediated pathways. Nature Neuroscience Vol 1, nº 2, Jun 1998.

GARG, A. et al. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. Arch Dermatol. 2001 Jan; 137(1): 53-9.

GARRIDO, M.M. et al. Role of corticotropin-releasing hormone in gastrin-releasing peptide-mediated regulation of corticotropin and corticosterone secretion in male rats. Neuroendocrinology, 1998 Aug, 68: 2, 116-22.

GARSSEN, B. et al. On the role of immunological factors as mediators between psychosocial factors and cáncer progression. Psychiatry Res, 1999 Jan, 85: 1, 51-61.

GASTON, L. et al. Psoriasis and stress : a prospective study. J Am Acad Dermatol. 1987 Jul; 17(1): 82-6.

GASTON, L. et al. Psychological stress and psoriasis: experimental and prospective correlational studies. Acta Derm Venereol Suppl (Stochh), 1991, 156: 37-43.

GAVISH, M. & WEIZMAN, R. Role of peripheral-type benzodiazepine receptors in steroidogenesis. Clin Neuropharmacol. 1997 Dec; 20(6): 473-81.

GAVISH, M. et al. Altered platelet peripheral-type benzodiazepine receptor in posttraumatic stress disorder. Neuropsychopharmacology. 1996 Mar; 14(3): 181-6.

GAVISH, M. et al. Biochemical, physiological, and pathological aspects of the peripheral benzodiazepine receptor. J Neurochem. 1992 May; 58(5): 1589-601.

GAVISH, M. et al. Enigma of the peripheral benzodiazepine receptor. Pharmacol Rev. 1999 Dec; 51(4): 629-50.

GAWEL M. J. "Bioquímica de la migraña". En: Cefaleas. Fisiopatología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. Rapoport A.M./Sheftell F.D. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1994.

GE, S.Y. & LI, D.Y. The effect of stress on periodontitis model of guinea pigs. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 2003 Feb; 12(1): 30-3.

GEBARA, O.C. et al. Stress-induced hemodynamic and hemostatic changes in patients with systemic hypertension: effect of verapamil. Clin Cardiol, 1996 Mar, 19: 3, 205-11.

GEERTZEN, J.H. et al. Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. Arch Phys Med Rehabil, 1994 Apr, 75: 4, 442-6.

GEERTZEN, J.H. et al. Stressful life events and psychological dysfunction in Complex Regional Pain Syndrome type Y. Clin J Pain, 1998 Jun, 14: 2, 143-7.

GEFFEN, D.B. et al. Post-traumatic stress disorder and quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma in Israel. Leuk Lymphoma. 2003 Nov; 44(11): 1925-9.

GENCO, R. J. et. al. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. Ann Periodontol 1998 Jul; 3(1): 288-302.

GENCO, R.J. et al. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. J Periodontol. 1999 Jul; 70(7): 711-23.

GENEDANI, S. et al. Influence of SAMe on the modifications of brain polyamine levels in an animal model of depression. Neuroreport. 2001 Dec 21; 12(18): 3939-42.

GENGO, F.M. et al. Attenuation of response to mental stress in patients with essential tremor treated with metoprolol. Arch Neurol, 1986 Jul, 43: 7, 687-9.

GERACIOTI, T.D. Jr et al. Elevated cerebrospinal fluid substance P concentrations in posttraumatic stress disorder and major depression. Am J Psychiatry. 2006 Apr; 163(4): 637-43.

GERH, J.E. J Pediatr. 2003 Feb; 142 (2 Suppl): S9-13; discussion S13-4.

GEUZE, E. et al. Neuroimaging of pain perception in dutch veterans with and without posttraumatic stress disorder: preliminary results. Ann N Y Acad Sci. 2006 Jul; 1071: 401-4.

GEY, K.F. Antioxidants and ischemic heart disease. VI Simposio Internacional sobre Alimentación, Lípidos y Aterosclerosis. Madrid. Mayo, 1998.

GEYER, S. Life event, chronic difficulties and vulnerability factors preceding breast cáncer. Soc Sci Med, 1993 Dec, 37-12, 1545-55.

GHAEMI, S.N. et cols. "The Effect of Psychological Stress on Neurobiological Disorders". En Handbook of Stress Medicine: an organ system approach. Hubbard JR/Workman EA. CRC Press LLC. 1998.

GHIADONI, L. et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. Circulation. 2000 Nov 14; 102(20): 2473-8.

GIACOBINO, J.P. Role of the beta3-adrenoceptor in the control of leptin expression. Horm Metab Res, 1996 Dec, 28: 12, 633-7.

GIANNUZZI, P. et al. Effects of mental exercise in patients with dilated cardiomyopathy ond congestive heart failure. An echocardiographic Doppler study. Circulation, 1991 Apr, 83: 4 Suppl, II155-65.

GIANOULAKIS, C. Implications of endogenous opioids and dopamine in alcoholism: human and basic science studies. Alcohol Alcohol, 1996 Mar, 31 Suppl 1: 33-42.

GIBERTINI, M. et al. Psychosocial aspects of melanoma. Ann Plast Surg, 1992 Jan, 28: 1, 17-21.

GIBLIN, P.T. et al. Effects of stress and characteristic adaptability on semen quality in healthy men. Fertil Steril. 1988 Jan; 49(1): 127-32.

GIDRON, Y. et al. Interactions of psychological factors and family history in relation to coronary artery disease. Coron Artery Dis. 2002 Jun; 13(4): 205-8.

GIDRON, Y. et al. The relation between psychological factors and DNA-damage: A critical review. Biol Psychol. 2006 Jan 5.

GILAD, G.M. & GILAD, V.H. Brain polyamine stress response: recurrence after repetitive stressor and inhibition by lithium. J Neurochem. 1996 Nov; 67(5): 1992-6.

GILAD, G.M. & GILAD, V.H. Overview of the brain polyamine-stress-response: regulation, development, and modulation by lithium and role in cell survival. Cell Mol Neurobiol. 2003 Oct; 23(4-5): 637-49.

GILAD, G.M. & GILAD, V.H. Stress-induced dynamic changes in mouse brain polyamines. Role in behavioral reactivity. Brain Res. 2002 Jul 5; 943(1): 23-9.

GILAD, G.M. et al. Developmental regulation of the brain polyamine-stress-response. Int J Dev Neurosci. 1998 Jun-Jul; 16(3-4): 271-8.

GILAD, V.H. et al. Different effects of acute neonatal stressors and long-term postnatal handling on stress-induced changes in behavior and in ornithine decarboxylase activity of adult rats. Brain Res Dev Brain Res. 2000 Apr 14; 120(2): 255-9.

GILAD, V.H. et al. The polyamine stress response: tissue-, endocrine-, and developmental-dependent regulation. Biochem Pharmacol. 2001 Jan 15; 61(2): 207-13.

GILLIN, J.L. et al. Race and differences in cardiovascular recovery from acute stress. Int J Psychophysiol, 1996 Aug, 23: 1-2, 83-90.

GIMENO ALAVA, A. Mareos. Fomeco. vol.3, 1, 013-020, 1995.

GINSBERG, A. et al. Life events and the risk of breast cáncer: a case-control study. Eur J Cáncer, 1996 Nov, 32A: 12, 2049-52.

GIO FITMAN, J. The role of psychological stress in rheumatoid arthritis. Medsurg Nurs, 1996 Dec, 5: 6, 422-6.

GIRALDI, T. et al. Psychosocial factors and breast cáncer: a 6-year Italian follow-up study. Psychoter Psychosom, 1997, 66: 5, 229-36.

GIRDLER, S.S. et al. Smoking status and nicotine administration differentially modify hemodynamic stress reactivity in men and women. Psychosom Med, 1997 May, 59: 3, 294-306.

GIROTTI, A.L. & ROSENBAUM M.B. "Muerte súbita". En Cardiología. Bayés/Soler. Doyma. Barcelona. 1986.

GISBERT, J.P.; BOIXEDA DE MIQUEL, D.; MARTÍN DE ARGILA, C. "Infecciones por Helicobacter Pylori y úlcera péptica". En: Infección por Helicobacter Pylori. ¿Dónde está el límite? Boixeda de Miquel D./Gisbert J.P./Martín de Argila C. Prous. Barcelona. 1996.

GLASER, R. et al. Stress-related activation of Epstein-Barr virus. Brain Behav Immun, 1991 Jun, 5: 2, 219-32.

GISSELSSON, D. et al. Telomere dysfunction triggers extensive DNA fragmentation and evolution of complex chromosome abnormalities in human malignant tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Oct 23; 98(22): 12683-8.

GLASER, R. & KIECOLT GLASER, J.K. Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome. Am J Med, 1998 Sep, 105: 3ª, 35S-42S.

GLASER, R. et al. Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. Psychosom Med. 2000 Nov-Dec; 62(6): 804-7.

GLASER, R. et al. Chronic stress modulates the virus-specific immune response to latent herpes simplex virus type 1. Ann Behav Med, 1997 Spr, 19: 2, 78-82.

GLASER, R. et al. Evidence for a shift in the Th-1 to Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Aug; 56(8): M477-82. Erratum in: J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001 Nov; 56(11): M673.

GLASER, R. et al. Hormonal modulation of Epstein-Barr virus replication. Neuroendocrinology, 1995 Oct, 62: 4, 356-61.

GLASER, R. et al. Plasma cortisol levels and reactivation of latent Epstein Barr virus in response to examination stress. Psychoneuroendocrinology, 1994, 19: 8, 765-72.

GLASER, R. et al. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. Psychosom Med, 1992 Jan-Feb, 54: 1, 22-9.

GLASER, R. et al. Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. Arch Gen Psychiatry, 1999 May, 56: 5, 450-6.

GLASER, R. et al. The differential impact og training stress and final examination stress on herpesvirus latency at the United States Military Academy at West Point. Brain Behav Immun, 1999 Sep, 13: 3, 240-51.

GLASER, R. et al. The influence of psychological stress on the immune response to vaccines. Ann N Y Acad Sci, 1998 May, 840: 649-55.

GLASSMAN, A.H. et al. Depression and the course of coronary artery disease. Am J Psychiatry, 1998 Jan, 155: 1, 4-11.

GLINSKI, W. et al. Increased concentration of beta-endorphin in sera of patients with psoriasis and other inflammatory dermatoses. Br J Dermatol. 1994 Aug; 131(2): 260-4.

GLINSKI, W. et al. Neuropeptides in psoriasis: possible role of beta-endorphin in the pathomechanism of the disease. Int J Dermatol. 1994 May; 33(5): 356-60.

GLOVER, D.A. et al. Preliminary evidence for lymphocyte distribution differences at rest and after acute psychological stress in PTSD-symptomatic women. Brain Behav Immun. 2005 May; 19(3): 243-51.

GLUCK, M.E. et al. Cortisol stress response is positively correlated with central obesity in obese women with binge eating disorder (BED) before and after cognitive-behavioral treatment. Ann N Y Acad Sci. 2004 Dec; 1032: 202-7.

GODIN, I. et al. A prospective study of cumulative job stress in relation to mental health. BMC Public Health. 2005 Jun 15; 5(1): 67.

GOEBEL, M.U. & MILLS, P.J. Acute psychological stress and exercise and changes in peripheral leukocyte adhesion molecule expression and density. Psychosom Med. 2000 Sep-Oct; 62(5): 664-70.

GOEDERS, N.E. The impact of stress on addiction. Eur Neuropsychopharmacol. 2003 Dec; 13(6): 435-41.

GOETSCH, V.L. et al. Acute effects of laboratory stress on blood glucose in noninsulin-dependent diabetes. Psychosom Med. 1993 Nov-Dec; 55(6): 492-6.

GOETSCH, V.L. et al. Stress and blood glucose in type II diabetes mellitus. Behav Res Ther. 1990; 28(6): 531-7.

GOFF, D. C. et al. Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications. Schizophr Res, 1997 Oct, 27: 2-3, 157-68.

GOLD, S.M. et al. Stronger endocrine responses after brief psychological stress in women at familial risk of breast cancer. Psychoneuroendocrinology. 2003 May; 28(4): 584-93.

GOLDBERG, A.D. et al. Ischemic, hemodynamic, and neurohormonal responses to mental and exercise stress. Experience from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia Study (PIMI). Circulation, 1996 Nov, 94: 10, 2402-9.

GOLDBERG, I. et al. Pemphigus vulgaris triggered by rifampin and emotional stress. Skinmed. 2004 Sep-Oct; 3(5): 294.

GOLDSTEIN, L.E. et al. Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. J Neurosci, 1996 Aug, 16: 15, 4787-98.

GOLDTEINS, I.B. & SHAPIRO, D. The effects of stress and caffeine on hypertensives. Psychosom Med, 1987 May, 49: 3, 226-35.

GÓMEZ DE LA CONCHA, E. & MARCO DE LA CALLE, F. "La respuesta inmunitaria". En Medicina Interna. Díaz- Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

GÓMEZ DE LA CONCHA, E.; MEDINA PEÑAFIEL, Mª T.; BOIMORTO PÉREZ, R. "El sistema inmunitario". En Medicina Interna.Díaz-Rubio M./EspinósD. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

GÓMEZ GONZÁLEZ, B. & ESCOBAR, A. Neuroanatomía del estrés. Rev Mex Neuroci 2002; 3(5): 273-282.

GÓMEZ NAVARRO, J. & GONZÁLEZ BARÓN, M. "Biología de la célula neoplásica (V): El fenómeno de la metástasis. Bases moleculares". En: Oncología Clínica. 1. Fundamentos y Patología General. González Baron M./Ordoñez A./García de Paredes M.L: /Feliu J./Zamora P. Interamericana-McGraw-Hill. 1ª Edición. Madrid. 1992. Págs 46-67.

GÓMEZ PÉREZ M. "Tiroiditis". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

GÓMEZ PÉREZ, M. "Estructura y función del tiroides". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

GÓMEZ PÉREZ, M.; RUNKLE DE LA VEGA, I.; MATIA MARTÍN, P. "Tiroides e inflamación". En Inflamación y Enfermedad. Espinós D./Díaz-Rubio M. Clínicas Médicas de España. Ed. Médica Panamericana. Madrid. 1997.

GÓMEZ-GIL, E. et al. Relationship between patient's subjective stress perception and the course of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol. 2003 Aug-Sep; 26(7): 411-6.

GÓMEZ-JARABO, G. & LÓPEZ ALONSO, J.C. "Ansiolíticos". En Farmacología de la Conducta. G. Gómez-Jarabo. Síntesis. Madrid. 1997.

GÓMEZ-JARABO, G. "Acetilcolina". En Farmacología de la Conducta. G. Gómez-Jarabo. Síntesis. Madrid. 1997.

GÓMEZ-JARABO, G. "Aminoácidos, neuropéptidos y nucleósidos". En Farmacología de la Conducta. G. Gómez- Jarabo. Síntesis. Madrid. 1997.

GONZÁLEZ CALVO, J. Caries dental: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Jano, 1992 Abril, XLII : 992, 49- 65.

GONZÁLEZ DE RIVERA, J.L. El estrés psicosocial como factor precipitante de enfermedad. Informaciones Psiquiátricas, 1983, 91, 1-9.

GONZÁLEZ DE RIVERA, J.L. El fenómeno "círculo vicioso" en la depresión. Psiquis, 1984, 5, 104-107.

GONZÁLEZ DE RIVERA, J.L. Factores de estrés y enfermedad. Psiquis, 1989, 10, 11-20.

GONZÁLEZ DE RIVERA, J.L. La orientación psicosomática en medicina y la consulta psiquiátrica interdepartamental en el Hospital General. Roche. 1993.

GONZÁLEZ DE RIVERA, J.L. Los síndromes de acoso, Espasa, Madrid, 2002.

GONZÁLEZ DE RIVERA, J.L. Trastornos adaptativos y de estrés. Congreso Virtual de Psiquiatría. 15 de Marzo 2000 [citado: 19-Feb-2005].

GONZÁLEZ LARRIBA, J.L. "Hormonoterapia. Indicaciones y resultados". En Oncología Clínica. 1. Fundamentos y Patología General. González Baron M./Ordoñez A./García de Paredes M.L./Feliu J./Zamora P. Interamericana-McGraw-Hill. 1ª Edición. Madrid. 1992.

GONZÁLEZ NAVARRO, G. Dismenorrea. Fomeco vol.3, nº 2, 1995, 098-103.

GONZÁLEZ REBOLLO, J.M. et al. Fibrilación ventricular recurrente durante un proceso febril en un paciente con síndrome de Brugada. Rev Esp Cardiol. 2000 May; 53(5): 755-7.

GONZÁLEZ, A. M.; FLÓREZ, J. "Transmisión colinérgica. Fármacos agonistas colinérgicos". En Farmacología Humana. Jesús Florez. 3ª Edición. Masson. Barcelona. 1997.

GONZÁLEZ, M.M. et al. Effect of intracerebroventricular administration of alpha-helical CRH (9-41) on the sleep/waking cycle in rats under normal conditions or after subjection to an acute stressful stimulus. J Sleep Res, 1997 Sep, 6: 3, 164-70.

GONZÁLEZ, M.M. et al. Involvement of stress in the sleep rebound mechanism induced by sleep deprivation in the rat: use of alpha-helical CRH (9-41). Behav. Pfarmacol, 1998 Dec, 9: 8, 655-62.

GOODIN, D.S. et a. The relationship of MS to physical trauma and psychological stress. Neurology. 1999 Jun 10; 52(9): 1737-45.

GOODKIN, K. et al. Bereavement is associated with time-dependent decrements in cellular immune function in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1-seropositive homosexual men. Clin Diagn Lab Immunol. 1996 Jan; 3(1): 109-18.

GOODKIN, K. et al. Life stressors and coping style are associated with immune measures in HIV-1 infection-a preliminary report. Int J Psychiatry Med, 1992, 22: 2, 155-72.

GOODMAN, J.W. "La respuesta inmunitaria". En Inmunología Básica y Clínica. El Manual Moderno. México. 1993.

GOODMAN, M. et al. Hostility predicts restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.Mayo Clin Proc. 1996 Aug; 71(8): 729-34.

GOODWIN, R.D. & STEIN, M.B. Generalized anxiety disorder and peptic ulcer disease among adults in the United States. Psychosom Med. 2002 Nov-Dec; 64(6): 862-6.

GOODWIN, R.D. & STEIN, M.B. Peptic ulcer disease and neuroticism in the United States adult population. Psychother Psychosom. 2003 Jan-Feb; 72(1): 10-5.

GORANCHUK, V.V. & SMIRNOV, V.S. Patterns of the changes in the indices of B-system immunity in acute psychoemotional stress. Med Tr Prom Ekol, 1995, : 4, 19-22.

GORDILLO, M.V. "Trastornos psicológicos y aspectos sociales". En Manual del SIDA. 2ª Edición. Idepsa. Madrid. 1997.

GOTTELAND, M. et al. Local and systemic liberation of proinflammatory cytokines in ulcerative colitis. Dig Dis Sci, 1999 Apr, 44: 4, 830-5.

GOULD, E.; TANAPAT, P. Stress and hippocampal neurogenesis. Biol Psychiatry, 1999 Dec, 46: 11, 1472-9.

GRACELY, R.H. et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2002 May; 46(5): 1333-43.

GRAHAM, J. et al. Stressful life experiences and risk of relapse of breast cancer: observational cohort study. BMJ. 2002 Jun 15; 324(7351): 1420.

GRANT, I. The social environment and neurological disease. Adv Psychosom Med.1985, 13: 26-48.

GRASER, A. et al. Heterogeneity of hypothalamic-pituitary-adrenal system response to a combined dexamethasone-CRH test in multiple sclerosis. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1996, 104: 1, 31-7.

GRAY, J. & HOFFENBERG, R. Thyrotoxicosis and stress. Q J Med. 1985 Feb; 54(214): 153-60.

GRAY, T.S. Amygdaloid CRF pathways. Role in automatic, neuroendocrine, and behavioral responses to stress. Ann N Y Acad Sci, 1993 Oct 29, 697: 53-60.

GRAY, T.S. et al. The Amygdala: corticotropin-releasing factor, steroids, end stress. Crit Rev Neurobiol, 1996, 10: 2, 155-68.

GRAZIOTTIN, A. Libido: the biologic scenario. Maturitas, 2000 Jan, 34 Suppl 1: S9-16.

GRECO, C.M. et al. Effects of a stress-reduction program on psychological function, pain, and physical function of systemic lupus erythematosus patients: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum. 2004 Aug 15; 51(4): 625-34.

GREEN, B.L. et al. Prevalence of posttraumatic stress disorder in women with breast cáncer. Psychosomatics, 1998 Mar, 39: 2, 102-11.

GREEN, J. & SINCLAIR, R.D. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. Australas J Dermatol. 2001 May; 42(2): 98-101.

GREEN, J. et al. Psychological factors in recurrent genital herpes. Genitourin Med, 1997 Aug, 73: 4, 253-8.

GREEN, K.N. et al. Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci. 2006 Aug 30; 26(35): 9047-56.

GREEN, M.L. et al. Daily relaxation modifies serum and salivary immunoglobulin and psychophysiologic symptom severity. Biofeedback Self Regul, 1988 Sep, 13: 3, 187-99.

GREEN, P.G. et al. Endocrine and vagal controls of sympathetically dependent neurogenic inflammation. Ann N Y Acad Sci, 1998 May, 840: 282-8.

GREENBERG, P.D. "Mecanismos de inmunología del tumor". En Inmunología Básica y Clínica. El Manual Moderno. México. 1993.

GREENE, B.R. et al. Long-term monitoring of psychosocial stress and symptomatology in inflammatory bowel disease. Behav Res Ther, 1994 Feb, 32: 2, 217-26.

GREENE, L.S. Asthma and oxidant stress: nutritional, environmental, and genetic risk factors. J Am Coll Nutr, 1995 Aug, 14: 4, 317-24.

GREENO, C.G. et al. Stress-induced eating. Psychol Bull, 1994 May, 115: 3, 444-64

GREENWOOD, D.C. et al. Coronary heart disease: a review of the role of psychosocial stress and social support. J Public Health Med, 1996 Jun, 18: 2, 221-31.

GREER, S. et al. Psychological response to breast cáncer: effect on outcome. Lancet, 1979 Oct, 2: 8146, 785-7.

GREIL, A.L. Infertility and psychological distress: a critical review of the literature. Soc Sci Med, 1997 Dec, 45: 11, 1679-704.

GRIENDLING, K.K. et al. Redox control of vascular smooth muscle proliferation. J Lab Clin Med, 1998 Jul, 132: 1, 9-15.

GRIEP, E.N. et al. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. J Rheumatol, 1993 Mar, 20: 3, 496-74.

GRIEP, E.N. et al. Function of the htpothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. J Rheumatol, 1998 Jul, 25: 7, 1374-81.

GRIFFIN, W.A. Social interaction and symptom sequences: a case study of orofacial bradykinesia exacerbation in Parkinson`s disease during negative marital interaction. Psychiatry, 1994 Aug, 57: 3, 269-74.

GRIFFITH, L.S. et al. Life stress and social support in diabetes: association with glycemic control. Int J Psychiatry Med. 1990; 20(4): 365-72.

GRIGNANI, G. et al. Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. Circulation, 1991 Apr, 83: 4 Suppl, II 128-36.

GRIJALVA, C.V. et al. Contrasting effects of centromedial and basolateral amygdaloid on stress-related responses in the rat. Physiol Behav, 1990 Oct, 48: 4, 495-500.

GRIPPO, A.J. & JOHNSON, A.K. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. Neurosci Biobehav Rev. 2002 Dec; 26(8): 941-62.

GRISHAM, W. et al. Prenatal stress alters sexually dimorphic nuclei in the spinal cord of male rats. Brain Res, 1991 Jun, 551: 1-2, 126-31.

GROSS, M.J. et al. Corticotropin-releasing factor and anorexia nervosa: reactions of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis to neurotropic stress. Ann Endocrinol (París), 1994, 55: 6, 221-8.

GROSSARTH-MATICEK, R. et al. Interaction of psychosocial and physical risk factors in the causation of mammary cáncer, and its prevention throug psychological methods of treatment. J Clin Psychol, 2000 Jan, 56: 1, 33-50.

GROSSE, A. et al. Pressure responses of hypertensive patients treated with thiazides, beta blockers and clonidine during a psychological experimental stress situation. Medicina (B Aires), 1990, 50: 2, 141-4.

GRUNBERG, E.N. et al. The role of gender and taste class in the effects of stress on eating. Health Psychol, 1992, 11: 2, 97-100.

GRUNBERG, L. et al. Work stress and self-reported alcohol use: the moderating of espapist reasons for drinking. J Occup Health Psychol.1999 Jan; 4(1): 29-36.

GRUNDY, S.M. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol, 1999 May, 83: 9B, 25F-29F.

GUAL, A. "Sistema nervioso autónomo". En Fisiología Humana. Tresguerres J.A.F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

GUÉ, M. et al. Cholecystokinin blockade of emotional stress- and CRF-induced colonic motor alterations in rats: role of the amygdala. Brain Res, 1994 Sep, 658: 1-2, 232-8.

GUÉ, M. et al. Stress-induced visceral hypersensitivity to rectal distension in rats: role of CRF and mast cells. Neurogastroenterol Motil, 1997 Dec, 9: 4, 271-9.

GUI, X. et al. Potential role of gut peptides in stress-induced colonic motor disorder. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih, 1997 Jan, 77: 1, 31-4.

GUINJOAN, S.M. et al. Cardiovascular test of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995 Sep, 59: 3, 299-302.

GUIRAO, M.; GUIRAO-PIÑEYRO, M.; MORALES-HEVIA, Mª M. Anatomía de la consciencia. Psiconeuroanatomía. Masson. Barcelona. 1997.

GUITART, J & GIMÉNEZ-CROUSEILLES, J. Prevalencia de la tensión muscular elevada, evaluada con un método semiobjetivo, y estudio de factores asociados a la misma en una población reumatológica. Rev. Soc. Esp. Dolor 9: 2-15, 2002.

GULEC, A.T. et al. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. Int J Dermatol. 2004 May; 43(5): 352-6.

GULLETTE, E.C. et al. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. JAMA. 1997 May 21; 277(19): 1521-6.

GUN KANG, M. et al. Job stress and cardiovascular risk factors in male workers Prev Med 2005 May; 40(5): 583-8.

GUNSTAD, J. et al. Exposure to early life trauma is associated with adult obesity. Psychiatry Res. 2006 May 30; 142(1): 31-7.

GÜNTHER, V. et al. Differential stress management pattern of seropositive and seronegative polyarthritis patients. A brief comment on the publication "Polyarthritis patients with and without detected rheumatoid factor: a psychological personality comparison". Psycother Psychosom Med Psychol, 1994 May, 44: 5, 169-71.

GUO, G.N. A correlation study of psychologic stress factors and cancer by stepwise and logistic regression analyses. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 1992 Nov; 13(6): 416-8.

GUPTA, A. & SILMAN, A.J. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. Arthritis Res Ther 2004; 6(3): 98-106.

GUPTA, M. A. et al. Stress and alopecia areata: a psychodermatology study. Acta Derm Venereol, 1997 Jul, 77: 4, 296-8.

GUPTA, M.A. & GUPTA, A. K. Stressful major life events are associated with a higher frequency of cutaneous sensory symptoms: an empirical study of non-clinical subjects. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 Sep; 18(5): 560-5.

GUPTA, M.A. et al. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. Psychosom Med. 1994 Jan-Feb; 56(1): 36-40.

GUPTA, M.A. et al. Some psychosomatic aspects of psoriasis. Adv Dermatol, 1990, 5: 21-30; discussion 31.

GUR, A. et al. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol. 2002 Nov-Dec; 20(6): 753-60.

GUR, R.E. "Esquizofrenia". En Bases Biológicas de la función normal y patológica del cerebro. Frazer A./Molinoff P.B./Winokur A. Espaxs. Barcelona. 1996.

GURIN, V. N. et al. Changes in the catecholamine level and energy metabolism of the myocardium in rats during cold and emotional stress. Fiziol Zh SSSR, 1989 Apr, 75: 4, 542-7.

GURVITS, T.V. et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry, 1996 Dec, 40: 11, 1091-9.

GUST, D.A. et al. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is altered by aging and exposure to social stress in females rhesus. J Clin Endocrinol Metab, 2000 Jul, 85: 7, 2556-63.

GUTHRIE, G.P. & KOTCHEN, T.A. Hipertensión y cerebro. Espaxs. Barcelona. 985.

GUTIÉRREZ-RIVAS, E, et al. Fisiopatología de la fibromialgia. En: Muriel, C (coord.). Fibromialgia. Reunión de expertos. Universidad de Salamanca. Fundación Grünenthal 2001, 21-34.

GUYTON, A.C. Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso. 2ª Edición. Ed. Médica Paname-ricana. 1994.

HA, H.Y. et al. Chronic restraint stress massively alters the expression of genes important for lipid metabolism and detoxification in liver. Toxicol Lett. 2003 Dec 15; 146(1): 49-63.

HAACK, M. et al. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. J Psychiatr Res, 1999 Sep, 33: 5, 407-18.

HADJICONSTANTINOU, M. et al. Changes in plasma nerve growth factor levels in older adults associated with chronic stress. J Neuroimmunol. 2001 May 1; 116(1): 102-6.

HADLEY MAC, E. Endocrinología. Prentice Hall. 4ª Edición. Madrid. 1997.

HAGEN, K.B. et al. Neck/shoulder and low-back desorders in the forestry industry : relationship to work task and perceived psychosocial job stress. Ergonomics, 1998 Oct, 41: 10, 1510-8.

HAGFORSEN, E. et al. Skin nerve fibres and their contacts with mast cells in patients with palmoplantar pustulosis. Arch Dermatol Res. 2000 Jun; 292(6): 269-74.

HAGGLOF, B. et al. The Swedish childhood diabetes study: indications of severe psychological stress as a risk factor for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. Diabetologia. 1991 Aug; 34(8): 579-83.

HAHIT, E.S. et al. Effects of psychosocial and individual psychological factors on the onset of musculoskeletal pain: common and site-specific effects. Ann Rheum Dis. 2003 Aug; 62(8): 755-60.

HAHN, J.D. et al. Studies on the neuroanatomical basis for stress-induced oestrogen-potentiated suppression of reproductive function: evidence against direct corticotropin-releasing hormone projections to the vicinity of luteinizing hormone-releasing hormone cell bodies in female rats. J Neuroendocrinol. 2003 Aug; 15(8): 732-42.

HAJAK, G. et al. No evidence for a physiological coupling between melatonin and glucocorticoids. Psychopharmacology (Berl), 1997 Oct, 133: 4, 313-22.

HALES, D.B. et al. Glucocorticoid-mediated repression of P450scc mRNA and de novo synthesis in cultured Leydig cells. Endocrinology. 1989 May; 124(5): 2099-104.

HALEY, R.W. Excess incidence of ALS in young Gulf War veterans. Neurology. 2003 Sep 23; 61(6): 750-6.

HALL, D.M. et al. Opioid mediated effects on the immune system: sympathetic nervous system involvement. J Neuroimmunol, 1998 Mar, 83: 1-2, 29-35.

HALL, M. et al. Acute stress affects heart rate variability during sleep. Psychosom Med. 2004 Jan-Feb; 66(1): 56-62.

HALLER, C. et al. The impact of life events on patients with rheumatoid arthritis: a psychological myth? Clin Exp Rheumatol, 1997 Mar, 15: 2, 175-9.

HALLIWELL, B. The role of radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. Haemostasis, 1993 Mar, 23 Suppl 1: 118-26.

HAMER, M. et al. The effects of effort-reward imbalance on inflammatory and cardiovascular responses to mental stress. Psychosom Med. 2006 May-Jun; 68(3): 408-13.

HAMMAR, N. et al. Job strain, social support at work, and incidence of myocardial infarction. Occup Environ Med. 1998 Aug; 55(8): 548-53.

HAMMEN, C. et al. Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. Am J Psychiatry, 1997 Jun, 154: 6, 856-7.

HAMNER, M.B. et. al. Potential role of the anterior cingulate cortex in PTSD: review and hypothesis. Depress Anxiety, 1999, 9: 1, 1-14.

HAMPTON, M.R. & FROMBACH, I. Women's experience of traumatic stress in cancer treatment. Health Care Women Int. 2000 Jan-Feb; 21(1): 67-76.

HAN, S. et al. Role of neuropeptide Y in cold stress-induced hypertension. Peptides, 1998, 19: 2, 351-8.

HANKE, S. et al. Recurrent haemorrhage from a duodenal ulcer in a 5-year-old healthy boy. A case report. Klin Pediatric, 1998 Mar, 210: 2, 89-93.

HANSEN, D. et al. Serious life events and congenital malformations : a national study with complete follow-up. Lancet. 2000 Sep 9; 356(9233): 875-80.

HANSEN, D. et al. Severe periconceptional life events and the sex ratio on offspring : follow up study based on five national registers. BMJ 1999; 319-548 (28 August).

HANSEN, D. et al. The significance of psychosocial stress for pregnancy course and fetal development. Ugeskr Laeger 1996 Apr 22; 158(17): 2369-72.

HANSEN, J. increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. Epidemiology, 2001 Jan; 12(1): 74-7.

HANSSON, A. et al. Arrhythmia-provoking factor and symtomps at the onset of paroxysmal atrial fibrillation: A study based on interviews with 100 patients seeking hospital assistance. BMC Cardiovasc Disord. 2004 Aug 3; 4(1): 13.

HARBUZ, M.S. et al. Differential effects of psychological and immunological challenge on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in adjuvant-induced arthritis. Ann N Y Acad Sci, 1999 Jun, 876: 43-52.

HARBUZ, M.S. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in autoimmunity. Ann N Y Acad Sci, 1997 Aug, 823: 214-24.

HARDEN, C.L. Pseudoseizures and dissociative disorders: a common mechanism involving traumatic experiences. Seizure, 1997 Apr, 6: 2, 151-5.

HARDING, A.J. et al. Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans. Hippocampus. 1997; 7(1): 78-87.

HARDING, S.M. Sleep in fibromylagia in patients: subjective and objective findings. Am J med Sci, 1998 Jun, 315: 6, 367-76.

HARDY, M. A. et. al. Reflex sympathetic dystrophy: the clinician's perspective. J. Hand Ther, 1997 Apr, 10: 2, 137-50.

HARKNESS, E.F. et al. Mechanical and psychosocial factors predict new onset shoulder pain: a prospective cohort study of newly employed workers. Occup Environ Med. 2003 Nov; 60(11): 850-7.

HARMSEN, P. et al. Risk factors for stroke in middle-aged men in Göteborg, Sweden. Stroke, 1990 Feb, 21: 2, 223-9.

HARRALSON, T.L. et al. Cardiovascular reactivity among hostile men and women: the effects of sex and anger suppression. Womens Health, 1997 Sum, 3: 2, 151-64.

HARRIS , CW. et al. Effects of mental stress on brachial artery flow-mediated vasodilation in healthy normal individuals. Am Heart J. 2000 Mar; 139(3): 405-11.

HARRIS, T. et al. Stressful life events and Graves' disease. The British Journal of Psychiatry 161: 535-541 (1992).

HARRISON, D.G . Endothelial function and oxidant stress. Clin Cardiol, 1997 Nov, 20: 11 Suppl 2, II-11-7.

HARRISON, K.L. et al. Stress and semen quality in an in vitro fertilization program. Fertil Steril. 1987 Oct; 48(4): 633-6.

HÄRTEL, G. et al. Psychological factor in cardiac arrhythmias. Ann Clin Res, 1987, 19: 2, 104-9.

HARTEMANN-HEURTIER, A. et al. How type 1 diabetic patients with good or poor glycemic control cope with diabetes-related stress. Diabetes Metab. 2001 Nov; 27(5 Pt 1): 553-9.

HARVIMA, I.T. et al. Association of cutaneous mast cells and sensory nerves with psychic stress in psoriasis. Psychother Psychosom, 1993, 60: 3-4, 168-76.

HARVIMA, I.T. et al. Decreased chymase activity is associated with increased levels of protease inhibitors in mast cells of psoriatic lesions. Acta Derm Venereol, 1999 Mar, 79: 2, 98-104.

HARVIMA, R.J. et al. Association of psychic stress with clinical severity and symptoms of psoriatic patients. Acta Derm Venereol, 1996 Nov, 76: 6, 467-71.

HASEGAWA, H. & SAIKI, I. Psychosocial stress augments tumor development through beta-adrenergic activation in mice. Jpn J Cancer Res. 2002 Jul; 93(7): 729-35.

HASENBRING, M. et al. Psychological mechanisms in the transition from acute to chronic pain: over- or underrated? Schmerz. 2001 Dec; 15(6): 442-7.

HASENBRING, M. et al. Risk factors of chronicity in lumbar disc patients. A prospective investigation og biologic, psychologic and social predictors of therapy outcome. Spine, 1994 Dec, 19: 24, 2759-65.

HASHIRO, M. & OKUMURA, M. Anxiety, depression, psychosomatic symptoms and autonomic nervous function in patients with chronic urticaria. J Dermatol Sci. 1994 Oct; 8(2): 129-35.

HASHIRO, M. Psychosomatic treatment of a case of chronic urticaria. J Dermatol. 1995 Sep; 22(9): 686-9.

HATCH, J.P. et al. A naturalistic study of the relationships among electromyographic activity, psychological stress, and pain in ambulatory tension-type headache patients and headache-free controls. Psychosom Med, 1991 Sep- Oct, 53: 5, 576-84.

HAUG, T.T. et al. Life events and stress in patients with functional dyspepsia compared with patients with duodenal ulcer and healthy controls. Scand J Gastroenterol, 1995 Jun, 30: 6, 524-30.

HAUG, T.T. et al. Psychotherapy in functional dyspepsia. J Psychosom Res, 1994 Oct, 38: 7, 735-44.

HAUG, T.T. Functional dyspepsia – a psychosomatic disease. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002 May 10; 122(12): 1218-22.

HAUGER, R.L. et al. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2006 Aug; 5(4): 453-79.

HAVLIK, R.J. et al. The impact of stress on the clinical presentation of melanoma. Plast Reconstr Surg, 1992 Jul, 90: 1, 57-61; discussion 62-4.

HAWRELAK, J.A. & MYERS, S.P. The causes of intestinal dysbiosis: a review. Altern Med Rev. 2004 Jun; 9(2): 180-97.

HAYASHI, Y. et al. Polyamine levels in brain and plasma after acute restraint or water-immersion restraint stress in mice. Neurosci Lett. 2004 Jan 23; 355(1-2): 57-60.

HAYNES, W.G. et al. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. Hypertension, 1997 Sep, 30: 3 Pt 2, 619-23.

HAZLETT, R.L. et al. Fibromyalgia: a time-series analysis of the stressor-physical symptom association. J Behav Med, 1992 Dec, 15: 6, 541-58.

HE, Y. et al. Calcitonin gene-related peptide in Langerhans cells in psoriatic plaque lesions. Chin Med J (Engl). 2000 Aug; 113(8): 747-51.

HEAD, J et al. The psychosocial work environment and alcohol dependence: a prospective study. Occup Environ Med. 2004 Mar; 61(3): 219-24.

HEFFNER, K.L. et al. Examining psychosocial factors related to cancer incidence and progression: in search of the silver lining. Brain Behav Immun. 2003 Feb; 17 Suppl 1: S109-11.

HEGDE, S.S. et al. Peripheral 5-HT4 receptors FASEB J, 1996 Oct, 10: 12, 1398-407.

HEIJNEN, C.J. et al. Functional alpha 1-adrenergic receptors on leukocytes of patients with poli-articular juvenile rheumatoid arthritis. J Neuroimmunol, 1996 Dec, 71: 1-2, 223-6.

HEILIG, M. et al. Cerebrospinal fluid neuropeptides in Alzheimer's disease and vascular dementia. Biol Psychiatry, 1995 Aug, 38: 4, 210-6.

HEIM, C. & NEMEROFF, C.B. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. Biol Psychiatry, 1999 Dec, 46: 11, 1509-22.

HEIM, C. et al. Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. Psychosom Med, 1998 May, 60: 3, 309-18.

HEIM, C. et al. Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. Psychopharmacol Bull, 1997, 33: 2, 185-92.

HEIM, C. et al. Psychological and endocrine correlates of chronic pelvic pain associated with adhesions. J Psychosom Obstet Gynaecol, 1999 Mar, 20: 1, 11-20.

HEIM, C. et al. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. Psychoneuroendocrinology, 2000 Jan, 25: 1, 1-35.

HEIMAN, M.L. et al. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. Endocrinology, 1997 Sep, 138: 9, 3859-63.

HEIN, U.R. et al. Correlation between chronic urticaria and depression/somatization disorder. Hautarzt. 1996 Jan; 47(1): 20-3.

HEINRICHS, M. et al. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. Biol Psychiatry. 2003 Dec 15; 54(12): 1389-98.

HEINZ, A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia—psychopathological and behavioral correlates. Eur Psychiatry. 2002 Mar; 17(1): 9-16.

HEINZ, A. et al. Effects of acute psychological stress on adhesion molecules, interleukins and sex hormones: implications for coronary heart disease. Psychopharmacology (Berl). 2003 Jan; 165(2): 111-7.

HEINZ, A. et al. In vivo association between alcohol intoxication, aggression, and serotonin trasporter availability in nonhuman primates. Am J Psychiatry, 1998 Aug, 155: 8, 1023-8.

HEITKEMPER, M. et al. Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol, 1996 May, 91: 5, 906-13.

HEITKEMPER, M.M. et al. Women with gastrointestinal symptoms: implications for nursing research and practice. Gastroenterol Nurs, 1998 Mar-Apr, 21: 2, 52-8.

HELGESSON, O et al. Self-reported stress levels predict subsequent breast cancer in a cohort of Swedish women. Eur J Cancer Prev. 2003 Oct; 12(5): 377-81.

HELIÖVAARA, M. et al. Determinants of sciatica and low-back pain.Spine, 1991 Jun, 16: 6, 608-14.

HELLERSTEDT, W.L. & JEFFERY, R.W. The association of job strain and health behaviours in men and women. Int J Epidemiol. 1997 Jun; 26(3): 575-83.

HELMINEN, A. et al. Positive and negative life changes and LDL cholesterol. J Biosoc Sci, 1999 Apr, 31: 2, 269-77.

HEMDAHL, A.L. Electrocardiographic characterization of stress-induced myocardial infarction in atherosclerotic mice. Acta Physiol Scand. 2005 Jun; 184(2): 87-94.

HEMINGWAY, H. & MARMOR, M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. BMJ. 1999 May 29; 318(7196): 1460-7.

HEMMINGSSON, T & LUNDBERG, I. Work control, work demands, and work social support in relation to alcoholism among young men. Alcohol Clin exp res. 1998 Jun; 22(4): 921-7.

HENINGER, G.R. "Neuroimmunology of Stress". En Neurobiological and Clinical Consequences of Stress.Friedman M.J./CharneyD.S./Deutch A.Y.Lippincott-Raven Publishiers.Philadelphia. 1995.

HENKE, P.G. Hippocampal pathway to the amygdala and stress ulcer development. Brain Res Bull, 1990 Nov, 25: 5, 691-5.

HENNIG, J. et al. Mechanisms of changes in lymphocyte numbers after psychological stress. Z Rheumatol. 2000; 59 Suppl 2: II/43-8.

HENOCH, M.J. et al. Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1978, 21: 2, 229-33.

HERBER, T.B. & COHEN, S. Depression and immunity: A metsa-aanalityc review. Psychological Bulletin 1993, 113, 472-486.

HERBERT, T.B.; COHEN, S. Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. Psychosom Med, 1993 Jul, 55: 4, 364-79.

HERD, J.A. Cardiovascular response to stress. Physiol Rev, 1991 Jan, 71: 1, 305-30.

HERMANN, C. et al. Psychophysiological reactivity in pediatric migraine patients and healthy controls. J Psychosom Res, 1998 Feb, 44: 2, 229-40.

HERNÁNDEZ MONSALVE, M. Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos. [31] Medicine 1994; 6(66): 2917-2925.

HERRERO VELASCO, L. & MASSANA RONQUILLO, J. "Tratamiento farmacológico de los estados de ansiedad". En Psicofarmacología Aplicada. E, González Monclús. Organón Española. 1993.

HERRUZO, A. Cribado no genético del cáncer de ovario: un programa difícil de establecer. Acta Ginecológica 2003, vol. 60, nº 5, 127-134.

HERZ, A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. Psychopharmacology (Berl), 1997 Jan, 129-2, 99-111.

HEVEY, D. et al. Acute psychological stress decreases plasma tissue plasminogen activator (tPA) and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 (tPA/PAI-1) complexes in cardiac patients. Eur J Appl Physiol. 2000 Nov; 83 (4 -5): 344-8.

HEWSON BOWER, B. & DRUMMOND, P.D. Secretory immunoglobulin A increases during relaxation in children with and without recurrent upper-respiratory tract infections. J Dev Behav Pediatr, 1996 Oct, 17: 5, 311-6.

HEYCH, H. El dolor de cabeza. 1ª Edición. Alhambra. 1977.

HIBBERT, G. et al. Demonstration and treatment of hyperventilation causing asthma. Br J Psychiatry, 1988 Nov, 153: 687-9.

HICKS, R.A. et al. Increased in nocturnal bruxism among college students implicate stress. Med Hypotheses, 1990 Dec, 33: 4, 239-40.

HIDAKA, O. et al. Changes in masseteric hemodynamics time-related to mental stress. J Dent Res. 2004 Feb; 83(2): 185-90.

HIDAKA, O. et al. Mental stress-induced physiological changes in the human masseter muscle. J Dent Res. 2004 Mar; 83(3): 227-31.

HILAKIVI CLARKE, L. et al. Perinatal factors increase breast cáncer risk. Breast Cáncer Res Treat, 1994, 31: 2-3, 273-84.

HILAKIVI CLARKE, L. et al. Psychosocial factors in the development and progression of breast cáncer. Breast Cáncer Res Treat, 1994 Feb, 29: 2, 141-60.

HILAKIVI CLARKE, L.A. et al. Effects of early postnatal handling on brain beta-adrenoceptors and behavior in tests related to stress. Brain Res, 1991 Mar, 542: 2, 286-92.

HILGERT, J.B. et al. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. J Dent Res. 2006 Apr; 85(4): 324-8.

HILLERVIK LINQUIST, C. Studies on perceived breast milk insufficiency. A prospective study in a group of Swedish women. Acta Paediatr Scand Suppl, 1991, 376: 1-27.

HINOJOSA, J.; PARRILLA, P.; PONCE, J. "Enfermedad ulcerosa gastroduodenal". En Gastroenterología y Hepatología. Berenguer J. Doyma. Barcelona. 1986.

HINRICHSEN, H. et al. Influence of prolonged neuropsychological testing on immunoregulatory cells in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int, 1992, 12: 2, 47: 51.

HINRICHSEN, H. et al. Modulation of the immune response to stress in patients with systemic lupus erythematous: a review of recent studies. Eur J Clin Invest, 1992 Oct, 22 Suppl 1: 21-5.

HIRSCH, S. et al. A one year prospective study of the effect of life events and medication in the aetiology of schizophrenic relapse. Br J Psychiatry, 1996 Jan, 168: 1, 49-56.

HIRSCHBERG, A.L. Hormonal regulation of appetite and food intake. Ann Med, 1998 Feb, 30: 1, 7-20.

HISTORIA CLÍNICA, FORMAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD ASMÁTICA. CESEA. Foco: Asma. U.D.II. Glaxo. 1994.

HIZUME, T. et al. Sustained Elevation of Serum Cortisol Level Causes Sensitization of Coronary Vasoconstricting Responses in Pigs In Vivo. A Possible Link Between Stress and Coronary Vasospasm. Circ Res. 2006 Sep 7.

HJEMDAHL, P. et al. Effects of stress and beta-blokage on platelet function. Circulation Dec 1991 Suppl VI, 84: 6, 44-61.

HJOLLUND, N.H. et al. Job strain and time to pregnancy. Scand J Work Health, 1998 Oct, 24: 5, 344-50.

HJOLLUND, N.H. et al. Reproductive effects of male psychologic stress. Epidemiology. 2004 Jan; 15(1): 21-7.

HO, K.K. et al. Metabolic actions of growth hormone in man. Endocr J, 1996Oct, 43 Suppl: S57-63.

HO, W.Z. et al. Substance P and Human Immunodeficiency Virus Infection: Psychoneuroimmunology. CNS Spectr. 2002 Dec; 7(12): 867-874.

HOANG, Q.V. et al. Effects of orexin (hypocretin) on GIRK channels. J Neurophysiol. 2003 Aug; 90(2): 693-702. Epub 2003 Apr 17.

HOBBIE, W.L. et al. Symptoms of posttraumatic stress in young adult survivors of childhood cancer. J Clin Oncol. 2000 Dec 15; 18(24): 4060-6.

HODGSON, D.M. et al. Intracerebral interleukin-1beta impairs response to tumor invasion: involvement of adrenal catecholamines. Brain Res, 1999 Jan, 816: 1, 200-8.

HOENICKA, J. et al. Aspectos genéticos del alcoholismo. Trastornos adictivos 2003; 5(3): 213-22.

HOFF, R.A. et al. Mental disorders as a risk factor for human immunodeficiency virus infection in a sample of veterans. J Nerv Ment Dis, 1997 Sep, 185: 9, 556-60.

HOFFMAN, M.A. et al. Sexual dimorphism of the human brain: myth and reality. Exp Clin Endocrinol, 1991, 98: 2, 161-70.

HOFMANN, B. et al. Psycho-neurogenic factors as a cause of life-threatening arrhythmias. Nervenarzt, 1999 Sep, 70: 9, 830-5.

HOGLUND, C.O et al. Changes in immune regulation in response to examination stress in atopic and healthy individuals. Clin Exp Allergy. 2006 Aug; 36(8): 982-92.

HOLDEN, R.J. et al. An immunological model connecting the pathogenesis of stress, depression and carcinoma. Med Hypotheses, 1998 Oct, 51: 4, 309-14.

HOLM, J.E. et al. Migraine and stress: a daily examination of temporal relationships in women migraineurs. Headache, 1997 Oct, 37: 9, 553-8.

HOLM, J.E. et al. The relationship between stress, headache, and the menstrual cycle in young females. Headache, 1996 Oct, 39: 9, 531-7.

HOLM, J.E. et al. The stress response in headache sufferers: physiological and psychological reactivity. Headache, 1997 Apr, 37: 4, 221-7.

HOLMES, D.T. et al. Preliminary evidence of psychological distress among reservists in the Persian Gulf War. J Nerv Ment Dis. 1998 Mar; 186(3): 166-73.

HOLMES, P.V. & DRUGAN, R.C. Amygdaloid central nucleus lesions and cholinergic blockade attenuate the response of the renal peripheral benzodiazepine receptor to stress. Brain Res. 1993 Sep 3; 621(1): 1-9.

HOLMSTRÖM, E.B. et al. Low back and neck/shoulder pain in construction workers: occupational workload and psychosocial risk factors. Part 1: Relationship to low back pain. Spine, 1992 Jun, 17: 6, 663-71.

HOLMSTRÖM, E.B. et al. Low back and neck/shoulder pain in construction workers: occupational workload and psychosocial risk factors. Part 2: Relationship to neck and shoulder pain. Spine, 1992 Jun, 17: 6, 672-7.

HOLZER, P. Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. Gen Pharmacol, 1998 Jan, 30: 1, 5-11.

HONKALA, E. et al. Dental caries and stress among South African political refugees. Quintessence Int, 1992 Aug, 23: 8, 579-83.

HOOGENDOORN, W.E. et al. High physical work load and low job satisfaction increase the risk of sickness absence due to low back pain: results of a prospective cohort study. Occup Environ Med. 2002 May; 59(5): 323-8.

HORGER, B.A.; ROTH, R.H. "Stress and Central Amino Acid Systems". En Neurobiological and Clinical Consequences of Stress. Friedman M.J./Charney D.S./Deutch A. Y. Lippincott-Raven Publishiers. Philadelphia. 1995.

HORI, T. et el. The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immune system. Neuroimmunomodulation 1995; 2: 203-215.

HORNER, R.D. et al. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. Neurology. 2003 Sep 23; 61(6): 742-9.

HORNING, G.M. et al. Necrotizing ulcerative gingivitis, periodontitis, and stomatitis: clinical staging and predisposing factors. J Periodontol, 1995 Nov, 66: 11, 990-8.

HORWITZ, B.J. & FISHER, R.S. The irritable bowel syndrome. N Engl J Med. 2001 Jun 14; 344(24): 1846-50.

HOSOKAWA, T. Involvement of kinin and tachykinin in airway hyperreactivity. Nippon Yakurigaku Zasshi, 1998 Apr, 111: 4, 243-8.

HOTTA, M. et al. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 mediates emotional stress-induced inhibition of food intake and behavioral changes in rats. Brain Res, 1999 Mar, 823: 1-2, 221-5.

HOUSE, A. et al. Life events and difficulties preceding stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Dec; 53(12): 1024-8.

HOUSEKNECHT, K.L. et al. The biology of leptin: a review. J Anim Sci, 1998 May, 76: 5, 1405-20.

HOWANITZ, J.H.; HOWANITZ, P.J.; HENRY, J.B. "Evaluación de la función endocrina". En Diagnóstico y Tratamientos Clínicos por el Laboratorio. J.Bernard Henry. Ed. Científicas y Técnicas. 9ª Edición (esp.). Barcelona. 1993.

HOWES, L.G. et al. Lipoproteins and cardiovascular reactivity. Br J Clin Pharmacol, 1997 Oct, 44: 4, 319-24.

HUANG, M. et al. Mast cell deficient W/W(v) mice lack stress-induced increase in serum IL-6 levels, as well as in peripheral CRH and vascular permeability, a model of rheumatoid arthritis. Int J Immunopathol Pharmacol. 2002 Sep; 15(3): 249-254.

HUANG, M.H. et al. Responses of the QT interval of the electrocardiogram during emotional stress. Psychosom Med, 1989 Jul, 51: 4, 419-27.

HUANG, X. DNA damage-induced mitotic catastrophe is mediated by the Chk1-dependent mitotic exit DNA damage checkpoint. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jan 25; 102(4): 1065-70.

HUANG, Y.M. et al. Multiple sclerosis is associated with levels of circulating dendritic cells secreting pro- inflammatory cytokines. J Neuroimmunol, 1999 Sep, 99: 1, 82-90.

HUBBARD, J.R.; KALIMI, M.; LIBERTI, J.P. "Biochemical Indicators of Stress". En Handbook of Stress Medicine: an organ system approach. Hubbard JR/Workman EA. CRC Press LLC. 1998.

HUBBARD, S.W. & HUBBARD, J.R. "Stress and Dental Pathology". En Handbook of Stress Medicine: an organ system approach. Hubbard JR/Workman EA. CRC Press LLC. 1998.

HUCKLEBRIDGE, F. et al. The relationship between circadian patterns of salivary cortisol and endogenous inhibitor of monoamine oxidase A. Life Sci, 1998, 62: 25, 2321-8.

HUGO, F.N. et al. Chronic Stress, Depression, and Cortisol Levels as Risk Indicators of Elevated Plaque and Gingivitis Levels in Individuals Aged 50 Years and Older. J Periodontol. 2006 Jun; 77(6): 1008-1014.

HUGOSON, A. et al. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. J Clin Periodontol. 2002 Mar; 29(3): 247-53.

HUI, W.M. et al. Life events and daily stress in duodenal ulcer disease. A prospective study of patients with active disease and in remission. Digestion, 1992, 52: 3-4, 165-72.

HÜLL, M. et al. The participation of interleukin-6, a stress-inducible cytokine, in the pathogenesis of Alzheimer`s disease. Behav Brain Res, 1996 Jun, 78, 1, 37-41.

HULTMAN, C.M. et al. Relationship between social support, social ciping and life events in the relapse of schizophrenic patients. Scand J Psychol, 1997 Mar, 38: 1, 3-13.

HUMBERT, T.H. Effects neuro-endocriniens des benzodiazépines. Ann.Méd.-Psychol. 1994, 152 nº 3, 161-171.

HUNTER, M.S. Predictors of menopausal symptoms: psychosocial aspects. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1993 Jan, 7: 1, 33-45.

HURLE, M.A. "Fármacos ansiolíticos y sedantes". En Farmacología Humana. Jesús Florez. 3ª Edición. Masson. Barcelona. 1997.

HUTCHINSON, G.A. et al. Psychiatric disorders in Systemic Lupus Erythematosus. West Indian Med J, 1996 Jun, 45: 2, 48-50.

HVEEM, K. et al. Effect of mental stress and cisapride on autonomic nerve functions in functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol, 1998 Feb, 33: 2, 123-7.

HVEEM, K. et al. Gastric antral motility in functional dyspepsia. Effect of mental stress and cisapride. Scand J Gastroenterol, 1996 May, 31: 5, 452-7.

HWANG, B.H. et al. Stress-induced changes of norepinephrine uptake sites in the locus coeruleus of C5BL/6J and DBA/2J mice: a quantitative autoradiographic study using (3H)-tomoxetine. Neurosci Lett, 1999 Apr, 265: 3, 151-4.

IBRAHIM, M.Z. The mast cells of the multiple sclerosis brain. J Neuroimmunol, 1996 Nov, 70: 2, 131-8.

IDA, T. et al. Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats. Biochem Biophys Res Commun. 2000 Apr 2; 270(1): 318-23.

IGARASHI, M. et al. Stress vulnerability and climateric symptoms: life events, coping behavior, and severity of symptoms. Gynecol Obstet Invest, 2000, 49: 3, 170-8.

IGLESIAS GARCÍA, J. et al. Lupus eritematoso sistémico. Paborama Actual Médico 2001; 25 (240): 35-55.

IINO, Y. et al. Galactorrhea. Nippon Rinsho, 1997 Nov, 55: 11, 2914-9.

IKIN, J.F. et al. War-related psychological stressors and risk of psychological disorders in Australian veterans of the 1991 Gulf War. Br J Psychiatry. 2004 Aug; 185: 116-26.

ILÁRIO, E. Ureteral colic and emotional stress. Rev Assoc Med Bras, 1995 Mar, 41: 2, 125-9.

IMRICH, R. et al. The role of neuroendocrine system in the pathogenesis of rheumatic diseases (minireview). Endocr Regul. 2002 Jun; 36(2): 95-106.

INGLIS, F.M. & MOGHADDAM, B. Dopaminergic innervation of the amygdala is highly responsive to stress. J Neurochem, 1999 Mar, 72: 3, 1088-94.

INOUE, H. et al. Classification for bronchial asthma from the viewpoint of autonomic nerve function and airway hyperreactivity. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1995 Dec, 33 Suppl: 104-5.

INOUE, K. et al. Stress augmented ultraviolet-irradiation-induced pigmentation. J Invest Dermatol. 2003 Jul; 121(1): 165-71.

INOUE-SAKURAI, C. et al. Posttraumatic stress and lifestyles are associated with natural killer cell activity in victims of the Hanshin-Awaji earthquake in Japan. Prev Med. 2000 Nov; 31(5): 467-73.

INSULANDER, P. & VALLIN, H. Gender differences in electrophysiologic effects of mental stress and autonomic tone inhibition: a study in health individuals. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005 Jan; 16(1): 59-63.

IOANNIDOU MOUZAKA, L. et al. Is prolonged psychological stress an etilogical factor in breast cáncer? J Gynecol Obstet Biol Reprod (París), 1986, 15: 8, 1049-53.

IRIE M. et al. Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. Biochem Biophys Res Commun. 2003 Nov 28; 311(4): 1014-8.

IRIE M. et al. Psychological mediation of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in peripheral blood leukocytes of non-smoking and non-drinking workers. Psychother Psychosom. 2002 Mar-Apr; 71(2): 90-6.

IRIE M. et al. Relationships between perceived workload, stress and oxidative DNA damage. Int Arch Occup Environ Health. 2001 Mar; 74(2): 153-7.

IRIE, M. et al. Classical conditioning of oxidative DNA damage in rats. Neurosci Lett. 2000 Jul 7; 288(1): 13-6.

IRIE, M. et al. Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage. J Psychiatr Res. 2005 Nov; 39(6): 553-60.

IRIE, M. et al. Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. Jpn J Cancer Res. 2001 Mar; 92(3): 367-76.

IRONSON, G. et al. Effects of anger on left ventricular ejection fraction in coronary artery disease. Am J Cardiol, 1992 Aug, 70: 3, 281-5.

IRVING, G. et al. Psychological factors associated with recurrent vaginal candidiasis: a preliminary study. Sex Transm Infect. 1998 Oct; 74(5): 334-8.

IRWIN, C. et al. Comorbidity of posttraumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. J Clin Psychiatry. 1996 Dec; 57(12): 576-8.

IRWIN, M. et al . Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. J Clin Endocrinol Metab, 1999 Jun, 84: 6, 1979-85.

IRWIN, M. et al. Alzheimer caregiver stress: basal natural killer cell activity, pituitary-adrenal cortical function, and sympathetic tone. Ann Behav Med, 1997 Spr, 19: 2, 83-90.

IRWIN, M. et al. CRF activates autonomic nervous system and reduces natural killer cytotoxicity. Am J Physiol. 1988 Nov; 255(5 Pt 2): R744-7.

IRWIN, M. et al. Impaired natural killer cell activity during bereavement. Brain Behav Immun. 1987 Mar; 1(1): 98-104.

IRWIN, M. et al. Life events, depressive symptoms, and immune function. Am J Psychiatry. 1987 Apr; 144(4): 437-41.

IRWIN, M. et al. Partial sleep deprivation reduces natural killer cell activity in humans. Psychosom Med, 1994 Nov, 56: 6, 493-8.

IRWIN, M. et al. Plasma cortisol and natural killer cell activity during bereavement. Biol Psychiatry. 1988 Jun; 24(2): 173-8.

IRWIN, M. Immune correlates of depression. Adv Exp Med Biol. 1999; 461: 1-24.

IRWIN, M.R. et al. Central corticotropin-releasing factor suppresses natural killer cytotoxicity. Brain Behav Immun. 1987 Mar; 1(1): 81-7.

ISHIZAKI, M. et al. Relationship between job stress and plasma fibrinolytic activity in male Japanese workers. Int Arch Occup Environ Health, 1996, 68: 5, 315-20.

ISHIZAKI, M. et al. Socioeconomic status, workplace characteristics and plasma fibrinogen level of Japanese male employees. Scand J Work Environ Health. 2001 Aug; 27(4): 287-91.

ISIDRO, M.L. et al. Alteraciones neuroendocrinas en la obesidad. Rev. Med. Univ. Navarra/vol 48, nº 2, 2004, 24-29.

ISMAIL, K. et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Lancet. 2004 May 15; 363(9421): 1589-97.

ISOMETSÄ, E. et al. Recent life events and completed suicide in bipolar affective disorder. A comparison with major depressive suicides. J Affect Disord, 1995 Feb, 33: 2, 99-106.

ISOSAKI M. et al. Psychological stress induces heat shock protein 70 expression in rat aorta. Jpn J Pharmacol, 1998 Mar, 76: 3, 305-8.

ITO, K. et al. Assessment of ampulla (Takotsubo) cardiomyopathy with coronary angiography, two-dimensional echocardiography and 99mTc-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography. Ann Nucl Med. 2001 Aug; 15(4): 351-5.

ITO, N. et al. The human hair follicle has established a fully functional peripheral equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis (HPA). Exp Dermatol. 2005 Feb; 14(2): 158.

ITOH, H. et al. The control of smooth muscle tissues by nonadrenergic noncholinergic (NANC) nerve fibres in the autonimic nervous system. J Smooth Muscle Res, 1995 Jun, 31: 3, 67-78.

ITURRALDE TORRES, P. Arrítmias Cardíacas. McGraw-Hill/Interamericana. México. 1997.

IVANOVA, S. et al. Cerebral ischemia enhances polyamine oxidation: identification of enzymatically formed 3-aminopropanal as an endogenous mediator of neuronal and glial cell death. J Exp Med. 1998 Jul 20; 188(2): 327-40.

IVERSEN, L.L. Neurotransmisión y enfermedades del sistema nervioso central. Introducción. The Lancet (esp.)1983; 2: 187-192.

IZZO, A.A. et al. Nitric oxide as a modulator of intestinal water and electrolyte transport. Dig Dis Sci, 1998 Aug, 43: 8, 1605-20.

JABAAIJ, L. et al. Influence of perceived psychological stress and distress on antibody response to low dose rDNA hepatitis B vaccine. J Psychosom Res, 1993 May, 37: 4, 361-9.

JABAAIJ, L. et al. Modulation of immune response to rDNA hepatitis B vaccination by psychosocial stress. J Psychosom Res, 1996 Aug, 41: 2, 129-37.

JABER, L.A et al. The effect of stress on glycemic control in patients with type II diabetes during glyburide and glipizide therapy. J Clin Pharmacol, 1993 Mar, 33: 3, 239-45.

JACOBSON, A.M. et al. Psychologic stress and glycemic control: a comparison of patients with and without proliferative diabetic retinopathy. Psychosom Med. 1985 Jul-Aug; 47(4): 372-81.

JACOBSON, L. & SAPOLSKY, R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. Endocr Rev, 1991 May, 12: 2, 118-34.

JACQUES, C.; VOGE, C. "Les stresseurs professionels". En Santé mentale en millieu de travail. Thème nº 3. XXI Journées Nationales, Rouen 1990.

JAHANSHEHI, M. Factors that ameriolate or aggravate spasmodic torticolis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000 Feb, 68: 2, 227-9.

JAIN, D. et al. Day-to-day reproducibility of mental stress-induced abnormal left ventricular function response in patients with coronary artery disease and its relationship to autonomic activation. J Nucl Cardiol. 2001 May-Jun; 8(3): 347-55.

JAIN, D. et al. Effects of mental stress on left ventricular and peripheral vascular performance in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol, 1998 May, 31: 6, 1314-22.

JALBY, B. C. " tre mal dans sa peau". Performances Humaines & Techniques. Le stress. Sep/Oct 1994, nº 72 17-23.

JAMES, P.R. et al. Acute psychological stress and the propensity to ventricular arrhythmias; evidence for a linking mechanism. Eur Heart J. 2000 Jun; 21(12): 1023-8.

JANE, F. et al. Aspectos generales de la transmisión neuroquímica en el sistema nervioso. Jano 30, sep.11/oct. 1985. vol. XXIX, 616-M, 627-634.

JANKE, E.A. et al. Depressión increases onset of tension-type headache following laboratory stress. Pain, 2004 Oct; 111(3): 230-8.

JANKOVIC, S.M. et al. Risk factors for Graves' disease. Eur J Epidemiol. 1997 Jan ; 13(1) : 15-8.

JARRETT, M. et al. The relationship between psychological distress and gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome. Nurs Res, 1998 May, 47: 3, 154-61.

JARVIKALLIO, A. et al. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. Arch Dermatol Res. 2003 Apr; 295(1): 2-7.

JÁUREGUI PREA, I. & TEJEDOR ALONSO, M.A. Asma y factores psicosociales. Alergol Inmunol Clin 2004; 19: 101-109.

JAWORSKI, J.N. & JONES, D.C. The role of CART in the reward/reinforcing properties of psychostimulants. Peptides. 2006 Aug; 27(8): 1993-2004.

JEAN, A . The nucleus tractus solitarius: neuroanatomic, neurochemical and functional aspects. Arch Int Ohysiol Biochim Biophys, 1991 Sep, 99: 5, A3-52.

JEAN, V.M. et al. Coping with general and disease-related stressors by patients with multiple sclerosis relationships to psychological distress. Mult Scler, 1997 Jum, 3: 3, 191-6.

JEMMOTT, J.B. et al. Academic stress, power motivation, and decrease in secretion rate of salivary secretory immunoglobulin A. Lancet, 1983 Jun, 1: 8339, 1400-2.

JENKINS, A.B. et al. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans. Diabetologia, 1997 Mar, 40: 3, 348-51.

JENSEN, R. et al. Initiating mechanisms of experimentally induced tension-type headache. Cephalalgia, 1996 May, 16: 3, 175-82; discussion 138-9.

JENSEN, R. et al. Muscular factors are of importance in tension-type headache. Headache, 1998 Jan, 38: 1, 10-7.

JENSEN, R. Mechanisms of spontaneous tension-type headaches: an analysis of tenderness, pain thresholds and EMG. Pain, 1996 Feb, 64: 2, 251-6.

JERN, C. et al. Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress. Thromb Haemost, 1989 Sep, 62: 2, 767-71.

JERN, C. et al. Hemostatic responses to mental stress during the menstrual cycle. Thromb Haemost, 1991 Nov, 66: 5, 614-8.

JERN, S. et al. "Polycythemia of stress" in subjects with Type A and Type B behaviour patterns. J Psychosom Res, 1991, 35: 1, 91-8.

JERN, S. et al. Relation of central hemodynamics to obesity and body fat distribution. Hypertension, 1992 Jun, 19: 6 Pt 1, 520-7.

JERN, S. Hemodynamics of the male fat distribution pattern. Blood Press Suppl, 1992, 4: 21-8.

JESSOP, D.S. Central non-glucocorticoid inhibitors of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. J Endocrinol. 1999 Feb; 160(2): 169-80,

JEZOVA, D. & KRISTOVA, V. Stress-induced rise in endothelaemia, von Willebrand factor and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activation is reduced by pretreatment with pentoxifylline. J Physiol Pharmacol. 2003 Sep; 54(3): 329-38.

JIANG, W. et al. Mental stress-induced myocardial isquemia and cardiac events. JAMA, 1996 Jun, 275: 21, 1651-6.

JIANG, W. et al. Relation of cardiovascular responses to mental stress and cardiac vagal activity in coronary artery disease. Am J Cardiol, 1993 Sep1, 72: 7, 551-4.

JIMBO, M. et al. Inhibitory effects of catecholamines and maternal stress on aromatase activity in the fetal rat brain. J Obstet Gynaecol Res, 1998 Aug, 24: 4, 291-7.

JOACHIM, R.A. et al. Stress induces substance P in vagal sensory neurons innervating the mouse airways. Clin Exp Allergy. 2006 Aug; 36(8): 1001-10.

JOACHIM, R.A. et al. Neurokinin-1 receptor mediates stress-exacerbated allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. Psychosom Med.2004Jul-Aug; 66(4): 564-71.

JOACHIM, R.A. et al. Stress enhances airway reactivity and airway inflammation in an animal model of allergic bronchial asthma. Psychosom Med. 2003 Sep-Oct; 65(5): 811-5.

JOHANNSEN, A. et al. Dental plaque, gingival inflammation, and elevated levels of interleukin-6 and cortisol in gingival crevicular fluid from women with stress-related depression and exhaustion. J Periodontol. 2006 Aug; 77(8): 1403-9.

JOHANNSSON, G. & BENGTSSON, B.A. et al. Growth hormone and the metabolic syndrome. J Endocrinol Invest, 1999, 22: 5 Suppl, 41-6.

JOHANSEN, C. et al. Psychological stress, cáncer incidence and mortality from non-malignant diseases. Br J Cáncer, 1997, 75: 1, 144-8.

JOHANSSON, K. Mental stress and endothelium-dependent vasodilation. Acta Universitatis Upsaliensis. Uppsala 2002.

JOHNSON, E.O. & MOUTSOPOULOS, H.M. Neuroendocrine manifestations in Sjogren's syndrome. Relation to the neurobiology of stress. Ann N Y Acad Sci. 2000; 917: 797-808.

JOHNSON, R.R. et al. Social stress alters the severity and onset of the chronic phase of Theiler's virus infection. J Neuroimmunol. 2006 Apr 19.

JOHNSTON, B.T. et al. Effect of acute stress on oesophageal motility in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Gut, 1996 Apr, 38: 4, 492-7.

JOHNSTON, B.T. et al. Stress, personality and social support in gastro-oesophageal reflux disease. J Psychosom Res, 1995 Feb, 39: 2, 221-6.

JOHNSTON, D.W. et al. Effect of stress management on blood pressure in mild primary. BMJ, 1993 Apr, 306: 6883, 963-6.

JONAS, B.S. & MUSSOLINO, M.E. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. Psychosom Med. 2000 Jul-Aug; 62(4): 463-71.

JONES, A. et al. Fetal Growth and the Adrenocortical Response to Psychological Stress. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Feb 7

JONES, B.E. The role of noradrenergic locus coeruleus neurons and neighboring cholinergic neurons of the pontomesencephalic tegmentum in sleep-wake states. Prog Brain Res, 1991, 88: 533-43.

JONES, D.A. et al. The cortisol response to psychological stress in temporomandibular dysfunction. Pain, 1997 Aug, 72: 1-2, 171-82.

JONSSON, B. H. et al. Gastrin, cholecystokinin, and somatostatin in a laboratory experiment of patients with functional dyspepsia. Psychosom Med, 1998 May, 60: 3, 331-7.

JONSSON, B.H & THEORELL, T. Low plasma prolactin levels in patients with functional dyspepsia. Osychother Psychosom, 1999, 68: 3, 151-6.

JONSSON, D. et al. Job control, job demands and social support at work in relation to cardiovascular risk factors in MONICA 1995, Goteborg. J Cardiovasc Risk. 1999 Dec; 6(6): 379-85.

JOSEPH, J. et al. The neurotransmitter gamma-aminobutyric acid is an inhibitory regulator for the migration of SW 480 colon carcinoma cells. Cancer Res. 2002 Nov 15; 62(22): 6467-9.

JOSEPH, R. The neurology of traumatic «dissociative» amnesia: commentary and literature review. Child Abuse Negl. 1999 Aug; 23(8): 715-27.

JOVANOVIC, Z. Risk factors for stroke in young people. Srp Arh Celok Lek, 1996 Sep, 124: 9-10, 232-5.

JUHN, S.K. et al. Effect of stress-related hormones on inner ear fluid homeostasis and function. Am J Otol, 1999 Nov, 20: 6, 800-6.

JUNG, W. & IRWIN, M. Reduction of natural killer cytotoxic activity in major depression: interaction between depression and cigarette smoking. Psychosom Med.1999May-Jun; 61(3): 263-70.

JUNQUÉ, C. "El lóbulo frontal y sus disfunciones". En Neuropsicología. Junqué C./Barroso J. Ed. Síntesis. Barcelona. 1995.

JÜRGENSEN, L.S. et al. Long-lasting functional abdominal pain and duodenal ulcer are associated with stress, vulnerability and symptoms of psychological stress. A controlled stydy including healthy and patient controls. Dan Med Bull, 1996 Sep, 43: 4, 359-63.

JUURLINK, B.H. et al. Review of oxidative stress in brain and spinal cord injury: suggestions for pharmacological and nutritional management. J Spinal Cord Med, 1998 Oct, 21: 4, 309-34.

KAAN, S.K. et al. Effects of selective beta-adrenoceptor on gastric ulceration in the rat. J Pharm Pharmacol, 1997 Feb, 49: 2, 200-5.

KABAT-ZINN, J. et al. Influence of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention on rates of skin clearing in patients with moderate to severe psoriasis undergoing phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA). Psychosom Med. 1998 Sep-Oct; 60(5): 625-32.

KADOJIC, D. et al. Influence of prolonged stress on cerebral hemodynamics. Coll Antropol, 1999 Dec, 23: 2, 665-72.

KADOJIC, D. et al. Influence of prolonged stress on risk factors for cerebrovascular disease. Coll Antropol, 1999 Jun, 23: 1, 213-9.

KADONO, T. et al. Elevated plasma endothelin levels in systemic sclerosis. Arch Dermatol Res. 1995; 287(5): 439-42.

KAI, K. et al. Environmental stress modifies glycemic control and diabetes onset in type 2 diabetes prone Otsuka Long Evans Tokushima Patty (OLETF) rats. Physiol Behav, 2000 Feb, 68: 4, 445-52.

KÄIHÄ, I. et al. Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease: a nationwide twin cohort study. Arch Intern Med, 1998 Apr, 158: 7, 698-704.

KAIN, Z.N et al. Leptin and the perioperative neuroendocrinological stress response. J. Clin Endocrinol Metab, 1999 Jul, 84: 7, 2483-42.

KALUZA, G. et al. Stress reactivity of intraocular pressure after relaxation training in open-angle glaucoma patients. J Behav Med, 1996 Dec, 19: 6, 587-98.

KAMANI, N.R. & DOUGLAS S.D. "Estructura y desarrollo del sistema inmunitario". En Inmuno*f*logía Básica y Clínica. El Manual Moderno. México. 1993.

KANANI, P.M. et al . Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. Circulation, 1999 Sep, 100: 11, 1161-8.

KANAZAWA, M et al. Abnormal visceral perception in patients with functional dyspepsia: use of cerebral potentials evoked by electrical stimulation of the oesophagus. Neurogastroenterol Motil. 2000 Feb; 12(1): 87-94.

KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T.M. Neurociencia y Conducta. Prentice Hall. 1ª edición (esp.) Madrid. 1997.

KANDERE-GRZYBOWSKA, K. et al. IL-1 induces vesicular secretion of IL-6 without degranulation from human mast cells. J Immunol. 2003 Nov 1; 171(9): 4830-6.

KANDERE-GRZYBOWSKA, K. et al. Stress-induced dura vascular permeability does not develop in mast cell-deficient and neurokinin-1 receptor knockout mice.Brain Res.2003Aug8; 980(2): 213-20.

KANEMI, O. et al. Acute stress reduces intraparenchymal lung natural killer cells via beta-adrenergic stimulation. Clin Exp Immunol. 2005 Jan; 139(1): 25-34.

KANG, D.H. et al. Academic examinations significantly impact immune responses, but not lung function, in healthy and well-managed asthmatic adolescents. Brain Behav Immun, 1996 Jun, 10: 2, 164-81.

KANG, D.H. et al. Cytokine profiles of stimulated blood lymphocytes in asthmatic and healthy adolescents across the school year. J Interferon Cytokine Res. 1997 Aug; 17(8): 481-7.

KANG, D.H. et al. Immune responses to final exams in healthy and asthmatic adolescents. Nurs Res, 1997 Jan, 46: 1, 12-9.

KANG, D.H. et al. Relationship of social support to stress responses and immune function in healthy and asthmatic adolescents. Res Nurs health, 1998 Apr, 21: 2, 117-28.

KANG, D.H. et al. The effect of psychological stress on neutrophil superoxide release. Res Nurs Health, 1994 Oct, 17: 5, 363-70.

KANG, H.K. et al. Risk of selected cardiovascular diseases and posttraumatic stress disorder among former World War II prisoners of war. Ann Epidemiol. 2006 May; 16(5): 381-6.

KANG, M.G. Job stress and cardiovascular risk factors in male workers. Prev Med. 2005 May; 40(5): 583-8.

KANG, MG et al., Association between job stress on heart rate variability and metabolic syndrome in shipyard male workers. Yonsei Med J. 2004 Oct 31; 45(5): 838-46.

KANNO, J. et al. Effect of restraint stress on immune system and experimental B16 melanoma metastasis in aged mice. Mech Ageind Dev, 1997 Feb, 93: 1-3, 107-17.

KANT, G.J. et al. Effects of chronic stress on sleep in rats Physiol Behav, 1995 Feb, 57: 2, 359-65.

KANTER, P. et al. Epidermal growth factor and tumor promoters prevent DNA fragmentation by different mechanisms. Biochem Biophys Res Commun. 1984 Jan 30; 118(2): 392-9.

KAPADIA, S.R. et al. Cytokines and heart failure. Cardiol Rev, 1999 Jul, 7: 4, 196-206.

KAPLAN, J.R. et al. Role of Sympathoadrenal Medullary Activation in the Initiation and Progression of Atherosclerosis. Circulation. Supplment VI. Vol. 84, 6, Dec 1991.

KAPLAN, K.H. et al. The impact of a mediation-based stress reduction program on fibromyalgia. Gen Hosp Psychiatry, 1993 Sep, 15: 5, 284-9.

KAPLAN, N.M. Hipertensión clínica. Médica Hispanoamericana. Buenos Aires. 1991.

KAPLAN, N.M. Tratamiento de la hipertensión. Medical Dynamics. Mexico. 1995.

KARALIS, K. et al. CRH and the immune system. J of Neuroimmunology 72, 1997, 131-6.

KARALIS, K.P. et al. NF-kappaB participates in the corticotropin-releasing, hormone-induced regulation of the pituitary proopiomelanocortin gene. J Biol Chem. 2004 Mar 19; 279(12): 10837-40.

KARASEK, R. El modelo de demandas/control: enfoque social, emocional y fisiológico del riesgo de estrés y desarrollo de comportamientos activos. En Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Vol. II. O.I.T. Ed. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. 1998.

KAREN, T. et al. Premenstrual steroids? Nature. Vol. 392, April 1998, 869-870.

KARIO, K. & OHASHI, T. Increased coronary heart disease mortality after the Hanshin-Awaji earthquake among the older community on Awaji Island. Tsuna Medical Association. J Am Geriatr Soc. 1997 May; 45(5): 610-3.

KARIO, K. et al. Disasters and the heart: a review of the effects of earthquake-induced stress on cardiovascular disease. Hypertens Res. 2003 May; 26(5): 355-67.

KARIO, K. et al. Earthquake-induced potentiation of acute risk factors in hypertensive elderly patients: possible triggering of cardiovascular events after a major earthquake. J Am Coll Cardiol, 1997 Apr, 29: 5, 926-33.

KARK, J.D. et al. Iraqi missile attacks on Israel. The association of mortality with a life-threatening stressor. JAMA. 1995 Apr 19; 273(15): 1208-10.

KARLER, R. et al. The role of dopamine in the mouse frontal cortex: a new hypothesis of behavioral sensitization to amphetamine and cocaine. Pharmacol Biochem Behav, 1998 Dec, 61: 4, 435-43.

KARLIDAG, R. et al. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behcet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003 Nov; 17(6): 670-5.

KARLIN, W.A. et al. Workplace social support and ambulatory cardiovascular activity in New York City traffic agents. Psychosom Med. 2003 Mar-Apr; 65(2): 167-76.

KARLSBORG, M. et al. A prospective study of 39 patients with whiplash injury. Acta Neurol Scand, 1997 Feb, 95: 2, 65-72.

KARP, L. et al. Examination stress, platelet peripheral benzodiazepine binding sites, and plasma hormone levels. Life Sci. 1989; 44(16): 1077-82.

KATSAROU-KATSARI, A. et al. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. Dermatology. 2001; 203(2): 157-61.

KATSOUYANNI, K. et al. Earthquake-related stress and cardiac mortality. Int J Epidemiol. 1986 Sep; 15(3): 326-30.

KATZ, J. et al. Psychosocial risk factors for postherpetic neuralgia: a prospective study of patients with herpes zoster. J Pain. 2005 Dec; 6(12): 782-90.

KAUFER, D. et al. Acute stress facilites long-lasting changes in cholinergic gene expression. Nature, 1998 May, 393: 6683, 373-7.

KAUFFMAN, G.L. Stress, the brain, and gastric mucosa. Am J Surg 1997 Sep, 174: 3, 271-5.

KAWABE, H. et al. Circulatory and plasma catecholamine responses to mental stress in young subjects with two different types of hypertension. Angiology, 1994 Jun, 435-41.

KAWACHI, I. et al. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). Am J Cardiol. 1995 May 1; 75(14): 882-5.

KAWACHI, I. et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. Circulation. 1994 May; 89(5): 1992-7.

KAWACHI, I. et al. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. Circulation. 1994 Nov; 90(5): 2225-9.

KAWAKAMI, N. et al. Job strain and arterial blood pressure, serum cholesterol, and smoking as risk factors for coronary heart disease in Japan. Int Arch Occup Environ Health. 1998 Sep; 71(6): 429-32.

KAWAKAMI, N. et al. Relations of work stress to alcohol use and drinking problems in male and female employees of a computer factory in Japan.Environ res.1993 Aug; 62(2): 314-24.

KAWAMURA, N. et al. Suppression of cellular immunity in men with a past history of posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry. 2001 Mar; 158(3): 484-6.

KAWASHIMA, N. et al. Electrophysiological effects of melanocortin receptor ligands on neuronal activities of monoaminergic neurons in rats. Neurosci Lett. 2003 Dec 19; 353(2): 119-22.

KAY, G. et al. Prenatal stress depresses immune function in rats. Physiol Behav, 1998 Feb, 63: 3, 307-402.

KELLENR, M. et al. Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers a potential link to low-melatonin syndrome in depresion? Neuroendocrinology, 1997 Apr, 65: 4, 284-90.

KELLOW, J.E. et al. Effects of acute psychologic stress on small-intestinal motility in health and the irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol, 1992, 27: 1, 53-8.

KELLOW, J.E. et al. Enhanced perception of physiological intestinal motility in the irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 1991 Dec, 101: 6, 1621-7.

KELLOW, J.E. et al. Functional disorders of the small intestine. Semin Gastrointest Dis, 1996 Oct, 7: 4, 208-16.

KELLOW, J.E. et al. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 1990 May, 98: 5 Pt 1, 1208-18.

KELLY, B. et al. Posttraumatic stress disorder in response to HIV infection. Gen Hosp Psychiatry, 1998 Nov, 20: 6, 345-52.

KELTIKANGAS JARVINEN, L. et al. Insulin resistance syndrome and automatically mediated physiological responses to experimentally induced mental stress in adolescent boys. Metabolism, 1996 May, 45: 5, 614-21.

KEMENY, M.E. & DEAN, L. Effects of AIDS-related bereavement on HIV progression among New York City gay men. AIDS Educ Prev. 1995; 7(5 Suppl): 36-47.

KEMENY, M.E. et al. Immune system changes after the death of a partner in HIV-positive gay men. Psychosom Med. 1995 Nov-Dec; 57(6): 547-54.

KENDLER, K.S. Anna-Monika-Prize paper. Major depression and the environment: a psychiatric genetic perspective. Pharmacopsychiatry, 1998 Jan, 31: 1, 5-9.

KENT, P. et al. Are bombesine-like peptides involved in the mediation of stress response? Life Sci, 1998, 62: 2, 103-114.

KERCHNER, M. et al. SDN-MPOA volume in male rats is decreased by prenatal stress, but is not related to ejaculatory behavior. Brain Res, 1992 May, 581: 2, 244-51.

KERSTEIN, R.B. et al. Treatment of myofascial pain-dysfunction syndrome with occlusal equilibration. J Prosthet Dent, 1990 Jun, 63: 6, 695-700.

KESSLER, R. C. et al. Stressful life events and symptom onset HIV infection. Am J Psychiatry, 1991 Jun. 148: 6, 733-8.

KHAN, S. et al. Effects of acute restraint stress on endogenous adrenomedullin levels. Neuroreport. 1999 Sep 9; 10(13): 2829-33.

KHATUN, S. et al. Induction of hypercoagulability condition by chronic localized cols stress in rabbits. Thromb Haemost, 1999 Mar, 81: 3, 449-55.

KHÖLER, T. et al. The role of life stress in the pathogenesis of duodenal ulcer. Stress Medicine. 1998 Dec; 14(2): 121-124.

KIANG J.G. et al. Heat shock protein 70 kDA: molecular biology, biochemistry, and physiology. Pharmacol Ther, 1998 Nov, 80-2, 183-201.

KIECOLT GLASER, J.K. et al. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. Proc Natl Acad U S A, 1996 Apr, 93: 7, 3043-7.

KIECOLT GLASER, J.K. et al. Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology. Am Psychol, 1998 Nov, 53: 11, 1209-18.

KIECOLT-GLASER, J.K. & GLASER, R. Psychoneuroimmunology and cancer: fact or fiction? Eur J Cancer. 1999 Oct; 35(11): 1603-7.

KIECOLT-GLASER, J.K. & GLASER, R. Psychoneuroimmunology and immunotoxicology: implications for carcinogenesis. Psychosom Med. 1999 May-Jun; 61(3): 271-2.

KIECOLT-GLASER, J.K. et al. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 22; 100(15): 9090-5.

KIECOLT-GLASER, J.K. et al. Distress and DNA repair in human lymphocytes. J Behav Med. 1985 Dec; 8(4): 311-20.

KIECOLT-GLASER, J.K. et al. Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. Ann Oncol. 2002; 13 Suppl 4: 165-9.

KIECOLT-GLASSER, J.K. & GLASER, R. "Measurement of Immune Response". En Measuring Stress. Cohen S./Kessler C./Gordon L.U. Oxford University Press. New York, 1995.

KIELAR, D. et al. Leptin receptor isoforms expressed in human adipose tissue. Metabolism, 1998 Jul, 47: 7, 844-7.

KIERNAN, J.A. Degranulation of mast cells in the trachea and bronchi of the rat following stimulation of the vagus nerve. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1990, 91: 4, 398-402.

KIESS, M.C. et al. The effects of stress on left ventricular ejection fraction. Eur J Nucl Med, 1988, 14: 1, 12-6.

KILPELAINEN, M. et al. Stressful life events promote the manifestation of asthma and atopic diseases. Clin Exp Allergy. 2002 Feb; 32(2): 256-63.

KIM, J.J. & DIAMOND, D.M. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. Nat Rev Neurosci. 2002 Jun; 3(6): 453-62.

KIM, J.S. et al. Type A behavior and stroke: high tenseness dimension may be a risk factor for cerebral infarction. Eur Neurol. 1998; 39(3): 168-73.

KIM, M.H. et al. Investigation of the corticotropin-releasing hormone-proopiomelanocortin axis in various skin tumours. Br J Dermatol. 2006 Nov; 155(5): 910-5.

KIM, S.T. et al. Immobilization stress causes increases in tetrahydrobiopterin, dopamine, and neuromelanin and oxidative damage in the nigrostriatal system. J Neurochem.2005 Oct; 95(1): 89-98.

KIM, S.T. et al. Loss of striatal dopaminergic fibers after intraventricular injection of tetrahydrobiopterin in rat brain.Neurosci Lett. 2004 Apr 8; 359(1-2): 69-72.

KIM, S.W. et al. Degeneration of the nigrostriatal pathway and induction of motor deficit by tetrahydrobiopterin: an in vivo model relevant to Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2003 Jul; 13(2): 167-76.

KIM, Y.H. et al. Long-term stress and Helicobacter pylori infection independently induce gastric mucosal lesions in C57BL/6 mice. Scand J Gastroenterol. 2002 Nov; 37(11): 1259-64.

KIMATA, H. Enhancement of allergic skin wheal responses and in vitro allergen-specific IgE production by computer-induced stress in patients with atopic dermatitis. Brain Behav Immun. 2003 Apr; 17(2): 134-8.

KIMATA, H. Enhancement of allergic skin wheal responses in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome by playing video games or by a frequently ringing mobile phone. Eur J Clin Invest. 2003 Jun; 33(6): 513-7.

KIMBALL, L.E. et al. Does smoking increase relapse rates in Gaves' disease ? J Endocrinol Invest. 2002 Feb; 25(2): 152-7.

KING, D. et al. Effects of dopamine depletion in the medial prefrontal cortex on the stress-induced increase in extracellular dopamine in the nucleus accumbens core and shell. Neuroscience, 1997 Mar, 77: 1, 141-53.

KINLAY, S. et al. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol, 1997 Nov, 80: 9A, 11I-16I.

KINNUNEN, T. Et al. Depression and smoking cessation: characteristics of depressed smokers and effects of nicotine replacement. J Consult Clin Psychol, 1996 Aug, 64: 4, 791-8.

KINSLEY, C.H. Diminished luteinizing hormone release in prenatally stressed male rats after exposure to sexually receptive females. Physiol Behav, 1992 Nov, 52: 5, 925-8.

KIRMAN, I. et al. Interleukin-15 and its role in chronic inflammatory diseases. Inflamm Res, 1998 Jul, 47: 7, 285-9.

KISHIMOTO, J. et al. Immobilization-induced stress activates neuronal nitric oxide synthase (nNOS) mRNA and protein in hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. Brain Res. 1996 May 13; 720(1-2): 159-71.

KITANO, H. et al. Regulation of inner ear fluid in the rat by vasopresin. Neuroreport, 1999 Apr, 10: 6, 1205-7.

KITTEL, F. et al. Job conditions and fibrinogen in 14226 Belgian workers: the Belstress study. Eur Heart J. 2002 Dec; 23(23): 1841-8.

KIVIMAKI, M. et al. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. BMJ. 2002 Oct 19; 325(7369): 857.

KJAER, A. et al. Histamine- and stress-induced secretion of ACTH and beta-endorphin: involvement of corticotropin-releasing hormone and vasopressin. Neuroendocrinology. 1992 Sep; 56(3): 419-28.

KJELDSEN KRAGH, J. The influence of psychological factors on the immune system and immunological diseases. Tidsskr Nor Laegeforen, 1996 Oct, 116: 26, 3102-7.

KLAPOW, J.C. et al. Psychosocial factors discriminative multidimensional clinical groups of chronic low back pain patients. Pain, 1995 Sep, 62-3, 349-55.

KLAUNIG, J.E. et al. The role of oxidative stress in chemical carcinogenesis. Environ Health Perspect, 1998 Feb, 106 Suppl 1: 289-95.

KLAUSNER, A.P. & STEERS, W.D. Corticotropin releasing factor: a mediator of emotional influences on bladder function. J Urol. 2004 Dec; 172(6 Pt 2): 2570-3.

KLEIN, T. et al. Clinical significance of stress reactivity for frequency of electric shock discharges in patients with implanted cardioverter-defibrillators. Dtsch Med Wochenschr. 2004 Oct 22; 129(43): 2291-4.

KLIGMAN, A.M. et al. Postadolescent acne in women. Cutis, 1991 Jul, 48: 1, 75-7.

KLINGENHEBEN, T. et al. T-wave alternans in microwave frequency as a new indicator of disordered ventricular repolarization: pathophysiology, methodology, clinical results. Z Kardiol. 1999 Dec; 88(12): 974-81.

KLINNERT, M.D. ET AL. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. Pediatrics. 2001 Oct; 108(4): E69.

KLINNERT, M.D. Evaluating the effects of stress on asthma: a paradoxical challenge. Eur Respir J. 2003 Oct; 22(4): 574-5.

KLIUKIENE, J. et al. Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment. Br J Cancer. 2001 Feb 2; 84(3): 397-9.

KLONER, R.A. et al. Population-based analysis of the effect of the Northridge Earthquake on cardiac death in Los Angeles County, California. J Am Coll Cardiol. 1997 Nov 1; 30(5): 1174-80.

KLONOFF COHEN, H.S. et al. Job stress and preeclampsia. Epidemiology, 1996 May, 7: 3, 245-9.

KLONOFF, E.A. & KLEINHENZ, M.E. Psychological factors in sarcoidosis: the relationship between life stress and pulmonary function. Sarcoidosis. 1993 Sep; 10(2): 118-24.

KNARDAHL, S. Psychological and social factors at work: contribution to musculoskeletal disorders and disabilities. G Ital Med Lav Ergon. 2005 Jan-Mar; 27(1): 65-73.

KNIELING, J. et al. Psychosocial causal attributions by myasthenia gravis patients. A longitudinal study of the significance of subjective illnes theories after diagnosis and follow-up. Psychother Psychosom Med Psychol, 1995 Nov, 45: 11, 373-80.

KNOX, S.S. et al. Reactivity as a predictor of subsequent blood pressure: racial differences in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Hypertension. 2002 Dec; 40(6): 914-9.

KNUDSEN, J.H. et al. Percentage of NK-cells in peripheral blood in resting normal subjects is negatively correlated to plasma adrenaline. Scand J Clin Lab Invest, 1994 May, 54: 3, 221-5.

KNUST, U. et al. A pilot study on the long-term effects of combined drug therapy and psychophysiologically-oriented therapy in patients with severe essential hypertension. Wien Klin Wochenschr, 1991, 103: 6, 163-8.

KOBAYASHI, F. Job stress and Stroke and Coronary Heart Disease. JMAJ, May 2004, vol 47, 5, 222-226.

KOBAYASHI, T. et al. A patient with Graves' disease, myasthenia gravis, and polymyositis. Thyroid, 1997 Aug, 7: 4, 631-2.

KOCIC, B. et al. Some insufficiently recognized risk factors for breast cáncer. Srp Arh Celok Lek, 1996 Jul, 124: 7-8, 175-8.

KODAMA, A. et al. Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great hanshin earthquake. J Allergic Clin Immunol, 1999 Jul, 104: 1, 173-6.

KOEHLER, T. Stress and rheumatoid arthritis: a survey of empirical evidence in human and animal studies. J Psychosom Res, 1985, 29: 6, 655-63.

KOENIG, H. et al. Brain polyamines are controlled by N-methyl-D-aspartate receptors during ischemia and recirculation. Stroke. 1990 Nov; 21(11 Suppl): III98-102.

KOGA, K. et al. Elevated interleukin-16 levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis may be a mechanism for inflammatory reactions associated with endometriosis. Fertil Steril. 2005 Apr; 83(4): 878-82.

KOH, K.B. & HONG, C.S. The relationship of stress with serum IgE level in patients with bronchial asthma. Yonsei Med J, 1993 Jun, 34: 2, 166-74.

KÖHLER, T. et al. Daily stress as a trigger of migraine attacks: results of thirteen single-subject studies. J Consult Clin Psychol, 1990 Dec, 58: 6, 870-2.

KOLODNY, R.; MASTERS, W.H.; JOHNSON, V.E. Tratado de medicina sexual. Salvat. 1983.

KOMESAROFF, P.A. et al. Estrogen supplementation attenuates glucocorticoid and catecholamine responses to mental stress in perimenopausal women. J Clin Endocrinol Metab, 1999 Feb, 84: 2, 606-10.

KONAKCHIEVA, R. et al. Chronic melatonin and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat attenuation of the secretory response to stress and effects on hypothalamic neuropeptide content and release. Biol Cell, 1997 Dec, 89: 9, 587-96.

KONISHI, N. et al. Systemic stress increases serum leptin level. J Gastroenterol Hepatol. 2006 Jul; 21(7): 1099-102.

KONISHI, T. et al. Seizure-indicing factors in the patients with childhood epilepsy. No To Hattatsu, 1992 May, 24: 3, 238-43.

KONTUREK, P.C. et al. Polyamines and epidermal growth factor in the recovery of gastric mucosa from stress-induced gastric lesions. J Clin Gastroenterol. 1998; 27 Suppl 1: S97-104.

KOO, J.Y. et al. Alopecia areata and increased prevalence of psychiatric disorders. Int J Dermatol, 1994 Dec, 33: 12, 849-50.

KOOPMAN, C. et al. Social support, life stress, pain and emotional adjustment to advanced breast cáncer. Psychooncology, 1998 Mar, 7: 2, 101-11.

KOP, W.J. et al. Effects of mental stress on coronary epicardial vasomotion and flow velocity in coronary artery disease: relationship with hemodynamic stress responses. J Am Coll Cardiol. 2001 Apr; 37(5): 1359-66.

KOP, W.J. et al. Relationship of blood coagulation and fibrinolysis to vital exhaustion. Psychosom Med. 1998 May-Jun; 60(3): 352-8.

KOP, WJ. et al. Effects of acute mental stress and exercise on T-wave alternans in patients with implantable cardioverter defibrillators and controls. Circulation. 2004 Apr 20; 109(15): 1864-9. Epub 2004 Mar 22.

KOPEC, J.A. & SAYRE, E.C. Work-related psychosocial factors and chronic pain: a prospective cohort study in Canadian workers. J Occup Environ Med. 2004 Dec; 46(12): 1263-71.

KOPLIK, E.V. et al. Restoration of emotional stress reactions in rats following disrupcion of the limbic structures of the brain by delta-sleep-inducing peptide. Neurosci Behav Physiol, 1999 Jan, 29: 1, 45-51.

KORAY, M. et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. Oral Dis. 2003 Nov; 9(6): 298-301.

KORBO, L. Glial cell loss in the hippocampus of alcoholics. Alcohol Clin Exp Res. 1999 Jan; 23(1): 164-8.

KÖRHOLZ, D. et al. The role of interleukin-10 (IL-10) in IL-15-mediated T-cell responses. Blood, 1997 Dec, 90: 11, 4513-21.

KORNITZER, M. & KITTEL, F. How does stress exert its effects—smoking, diet and obesity, physical activity? Postgrad Med J. 1986 Jul; 62(729): 695-6.

KORNITZER, M. et al. Job stress and major coronary events: results from the Job Stress, Absenteeism and Coronary Heart Disease in Europe study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006 Oct; 13(5): 695-704.

KOSAR, F. et al. Circulating cytokines and complements in chronic heart failure. Angiology, 1999 May, 50: 5, 403-8.

KOSTIC, T. et al. The involvement of nitric oxide in stress-impaired testicular steroidogenesis. Eur J Pharmacol. 1998 Apr 10; 346(2-3): 267-73.

KOTSES, H. Et al. A reinterpretation of psychologically induced airways changes. J Asthma, 1989, 26: 1, 53-63.

KOUVONEN, A et al. Job strain, effort-reward, and heavy drinking: a study in 40.851 employees. J Occup Environ Med. 2005 May; 47(5): 503-13.

KOUVONEN, A. et al. Relationship between work stress and body mass index among 45, 810 female and male employees. Psychosom Med. 2005 Jul-Aug; 67(4): 577-83.

KOVACS, M. et al. Biomedical and psychiatric risk factors for retinopathy among children with IDDM. Diabetes Care. 1995 Dec; 18(12): 1592-9.

KOVACS, P et al. Lipid peroxidation during acute stress. Pharmazie. 1996 Jan; 51(1): 51-3.

KOVALZON, V.M. et al. Emotional stress and sleep: a study of adrenalectomized rats. Zh Vyssh Nerv Deiat Im I Pavlova, 1997 May, 47: 3, 584-91.

KOWAL, L. et al. Facial muscle spasms: an Australian study. Aust N Z Ophthalmol, 1998 May, 26: 2, 123-8.

KOWALSKI, M.L. et al. Nasal reactivity to capsaicin in patients with seasonal allergic rhinitis during and after the pollen season. Allergy, 1999 Aug, 54: 8, 804-10.

KOWALSKI, M.L. et al. Role of sensory innervation and mast cells in neurogenic plasma protein exudation into the airway lumen. Respirology, 1997 Dec, 2: 4, 267-74.

KOYLU, E.O. et al. Cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) and the stress response. Peptides. 2006 Aug; 27(8): 1956-69. Epub 2006 Jul 5.

KOZLOWSKI, L. et al. Concentration of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum of breast cancer patients. Rocz Akad Med Bialymst. 2003; 48: 82-4.

KRAG, N. J. et al. A blinded, controlled evaluation of anxiety and depressive symptoms in patients with fibromyalgia, as measured by standardized psychometric interview scales. Acta Psychiatr Scand, 1994 Jun, 89: 6, 370-5.

KRANTZ, D.S. & FALCONER, J.J. "Measurement of Cardiovascular Responses". En Measuring Stress. Cohen S./Kessler C./Gordon L.U. Oxford University Press. New York, 1995.

KRANTZ, D.S. et al. Cardiovascular reactivity and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Psychosom Med, 1991 Jan-Feb, 53-1, 1-12.

KRANTZ, D.S. et al. Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction. Cardiol Clin, 1996 May, 14: 2, 271-87.

KRANTZ, DS. et al. Mental stress as a trigger of acute cardiac events: the role of laboratory studies. Ital Heart J. 2001 Dec; 2(12): 895-9.

KRANTZ, S. B. "Policitemia". En Medicina Interna. Stein J. H. 3ª Edición. Tomo 4. Salvat Editores. Barcelona. 1991.

KRASZEWSKI, KZ. & CINCOTTA, AH. Increased responsiveness of ventromedial hypothalamic neurons to norepinephrine in obese versus lean mice: relation to the metabolic syndrome. Int J Mol Med, 2000 Apr, 5: 4, 349-55.

KRAUSE, N. et al. Psychosocial job factors associated with back and neck pain in public transit operators. Scand J Work Environ Health, 1997 Jun, 23: 3, 179-86.

KRAUSS, S. & WASSERMAN, L. "Policitemia espuria (relativa)". En Hematología. Tomo I. Williams/Beutler/Erslev/Rundlens. Salvat Editores. Barcelona. 1975.

KRESIUN, V.I. Differences in the action of typical and atypical tranquilizers on the structure and function of mitochondria during emotional-painful stress.Biull Eksp Biol Med, 1984Jun, 97: 6, 649-53.

KRISHNAN, N. et al. Prolactin suppresses glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis in vivo. Endocrinology. 2003 May; 144(5): 2102-10.

KRITTAYAPHONG, R. et al. Increased heart rate response to laboratory-induced mental stress predicts frequency and duration of daily life ambulatory myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol. 1995 Oct 1; 76(10): 657-60.

KROENCKE, D.C. et al. Stress and coping in multiple sclerosis: exacerbation, remission and chronic subgroups. Mult Scler, 1999 Apr, 5: 2, 89-93.

KROENKE, C.H. et al. Caregiving stress, endogenous sex steroid hormone levels, and breast cancer incidence. Am J Epidemiol. 2004 Jun 1; 159(11): 1019-27.

KROGSTAD, A.L. et al. Increased interstitial histamine concentration in the psoriatic plaque. J Invest Dermatol, 1997 Nov, 109: 5, 632-5.

KRONFOL, Z. & REMICK, D.G. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. Am J Psychiatry. 2000 May; 157(5): 683-94.

KRONFOL, Z. et al. Inmune regulation in Cushing's syndrome: relationship to hypotalamic-pituitary-adrenal axis hormones. Psychonuroendocrinology, 1996 Oct, 21: 7, 599-608.

KRUEGER, J.M. et al. Humoral regulation of physiological sleep: cytokines and GHRH. J Sleep Res, 1999 Jun, 8 Suppl 1: 53-9.

KRUGER, P.G. Mast cells and multiple sclerosis: a quantitative analysis. Neuropathol Appl Neurobiol. 2001 Aug; 27(4): 275-80.

KRUK, J. & ABOUL-ENEIN, H.Y. Psychological stress and the risk of breast cancer: a case-control study. Cancer Detect Prev. 2004; 28(6): 399-408.

KRUMHOLZ, H.M. et al. Prognostic importance of emotional support for elderly patients hospitalized wiyh heart failure. Circulation, 1998 Mar, 97: 10, 958-64.

KU, Y.H. et al. Role of corticotropin-releasing factor and substance P in presor responses of nuclei controlling emotion and stress. Peptides, 1998, 19: 4, 677-82.

KUBO, T. Cholinergic mechanism and blood pressure regulation in the central nervous system. Brain Res Bull, 1998 Aug, 46: 6, 475-81.

KUDIELKA, B.M. et al. Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. J Clin Endocrinol Metab, 1998 May, 83: 5, 1756-61.

KUDOH, A. et al. Depressed pituitary-adrenal response to surgical stress in chronic schizophrenic patients. Neuropsychobiology, 1997, 36: 3, 112-6.

KUGA, M. et al. An assessment of physical and psychological stress of patients with facial paralysis. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 1998 Nov, 101: 11, 1321-7.

KUGLER, J. Emotional status and immunoglobulin A in saliva-review of the literature. Psychother psychosom Med Psychol, 1991 Jun, 41: 6, 232-42.

KUHN, C.M. et al. Responses to maternal separation: mechanisms and mediators. Int J Dev Neurosci. 1998 Jun-Jul; 16(3-4): 261-70.

KUIS, W. et al. The autonomic nervous system and the immune system in juvenile rheumatoid arthritis. Brain Behav Immun, 1996 Dec, 10: 4, 387-98.

KUKKONEN, J.P. et al. Functions of the orexinergic/hypocretinergic system. Am J Physiol Cell Physiol. 2002 Dec; 283(6): C1567-91.

KULBERTUS, H. & FONTAINE, O. "Gestion pharmacologique des complications et pathologies du stress chez le patient cardiaque". En Stress et Cardiologíe. Fontaine O./Kulbertus H./Étienne A.-M. Masson. París . 1996.

KUMAR, D. et al. Abnormal REM sleep in the irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 1992 Jul, 103: 1, 12-7.

KUMOR, K.M. & O'BRIEN, C. P. "Abuso de sustancias". En Bases biológicas de la función normal y patológica del cerebro. Frazer A./Molinoff P.B./Winokur A. Espaxs. Barcelona. 1996.

KUNE, G.A. et al. Personality as a risk factors in large bowel cáncer: data from the Melbourne Colorectal Cáncer Study. Psychol Med, 1991 Feb, 21: 1, 29-41.

KUNE, S. et al. Recent life change and large bowel cancer. Data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. J Clin Epidemiol. 1991; 44(1): 57-68.

KUNG, A.W. Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Mar; 42(3): 303-8.

KUPER, H & MARMOT, M. Job strain, job demands, decision latitude, and risk of coronary heart disease within the Whitehall II study. J Epidemiol Community Health. 2003 Feb; 57(2): 147-53.

KUPER, H. et al. When reciprocity fails: effort-reward imbalance in relation to coronary heart disease and health functioning within the Whitehall II study. Occup Environ Med. 2002 Nov; 59(11): 777-84.

KURATSUNE H et al. Symptoms, signs and laboratory findings in patients with chronic fatigue syndrome. Nippon Rinsho, 1992 Nov, 50: 11, 2655-72.

KURER, J.R. et al. Psychological mood of regular dental attenders in relation to oral hygiene behaviour and gingival health. J Clin Periodontol, 1995 Jan, 22: 1, 52-5.

KURISU, S. et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. Am Heart J. 2002 Mar; 143(3): 448-55.

KURODA, T. et al. Effect of mental stress on left ventricular ejection fraction and its relationship to the severity of coronary artery disease. Eur J Nucl Med. 2000 Dec; 27(12): 1760-7.

KUROKAWA, M. et al. The relationship between hemorrhagic gastric ulcers often appearing among in the great Hanshin-Awaji earthquake sufferers and Helicobacter pylori infections. Kansenhogaku Zasshi, 1996 Sep, 70: 9, 970-5.

KURVERS, H.A. Reflex sympathetic dystrophy: facts and hypothesis.Vasc Med, 1998, 3: 3, 207-14.

KUSHNER, I.; RZEWNICKI, DL. The acute phase response: general aspects. Baillieres Clin Rheumatol, 1994 Aug, 8: 3, 513-30.

KUSHNIR, T. & MELAMED, S The Gulf War and its impact on burnout and well-being of working civilians. Psychol Med. 1992 Nov; 22(4): 987-95.

KUTA, C.C. et al. Stress, endogenous opioids and salt intake. appetite, 1984 Mar, 5: 1, 53-60.

KÜTEMEYER, M. Symptom changes during the psychotherapy of patients with myasthenia gravis. Psychother Psychosom, 1979, 32: 1-4, 279-86.

KWEKKEBOOM, K.L. & SENG, J.S. Recognizing and responding to post-traumatic stress disorder in people with cancer. Oncol Nurs Forum. 2002 May; 29(4): 643-50.

KWIATEK, R. et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. Arthritis Rheum. 2000 Dec; 43(12): 2823-33.

LAAKSO, M.P. et al. A volumetric MRI study of the hippocampus in type 1 and 2 alcoholism. Behav Brain Res. 2000 May; 109(2): 177-86.

LABBÉ, E.E. et al. Psychosocial factors and prediction of headaches in college adults. Headache, 1997 Jan, 37: 1, 1-5.

LABERGE, S. et al. Increased expression of interleukin-16 in bronchial mucosa of subjects with atopic asthma. Am J Respir Cell Mol Biol, 1997 Aug, 17: 2, 193-202.

LABRADOR, F.J. & CRESPO Mª. Estrés. Trastornos psicofisiológicos. Eudema. 1993.

LACLAUSTRA GIMENO, M et al. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. Rev Esp Cardiol Supl. 2005; 5: 3D-10D.

LADD, C.O. et al. Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. Endocrinology, 1996 Apr, 137: 4, 1212-8.

LAHERA, V. & TRESGUERRES, J.A.F. "Sistemas endocrinos vasoactivos". En Fisiología Humana. Tresguerres J.A.F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

LAHERA, V.; NAVARRO-CID, J.N.; RODRIGO, E.; CACHOFEIRO, V. "Disfunción endotelial hipertensiva". En Enfermedad Vascular e Hipertensión Arterial. Javier Díez. Harcourt Brace de España. Madrid. 1997.

LALIVE, P.H. et al. TNF-alpha and psychologically stressful events in healthy subjects: potential relevance for multiple sclerosis relapse. Behav Neurosci. 2002 Dec; 116(6): 1093-7.

LALLUKKA, T. et al. Working conditions and health behaviours among employed women and men: the Helsinki Health Study. Prev Med. 2004 Jan; 38(1): 48-56.

LAM, S.K. et al. Society stress and peptic ulcer perforation. J Gastroenterol Hepatol, 1995 Sep, 10: 5, 570-6.

LAMBERT, J.J. et al. Neurosteroid modulation of GABA(A) receptors. Prog Neurobiol. 2003 Sep; 71(1): 67-80.

LAMMIE, G.A. et al. Stress-related primary intracerebral hemorrhage: autopsy clues to underlying mechanism. Stroke, 2000 Jun, 31: 6, 426-8.

LAMPE, A. et al. The impact of stressful life events on exacerbation of chronic low-back pain. J Psychosom Res, 1998 May, 44: 5, 555-63.

LAMPERT, R . et al. Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. Circulation, 2000 Jan, 101: 2, 158-64.

LAMPERT, R. et al Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. Circulation. 2002 Oct 1; 106(14): 1800-5.

LAMPERT, R. et al. Effects of psychologic stress on repolarization and relationship to autonomic and hemodynamic factors. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005 Apr; 16(4): 372-7.

LANDAY, A.L. et al. Síndrome de fatiga crónica: entidad clínica asociada a activación immune. The Lancet (ed esp.) Vol.20, nº 2, 1992.

LANDOW, K. Hand dermatitis. The perennial scourge. Postgrad Med, 1998 Jan, 103: 1, 141-2, 145-8, 151-2.

LANDSBERG, L.; YOUNG, J.B. "Fisiología y Farmacología del sistema nervioso autónomo". En Harrison: Principios de Medicina Interna. Braunwald/Esselbacher/Petersdorf/Wilson/Martin/Fauci. Interamericana / Mc Graw-Hill. Undécima edición (7ª en español). Tomo II. 1989.

LANDSBERGIS, P.A. et al. Association between ambulatory blood pressure and alternative formulations of job strain. Scand J Work Environ Health. 1994 Oct; 20(5): 349-63.

LANDSBERGIS, P.A. et al. Job strain and health behaviors: results of a prospective study. Am J Health Promot. 1998 Mar-Apr; 12(4): 237-45.

LANDSBERGIS, P.A. et al. Psychosocial work stress and pregnancy-induced hypertension. Epidemiology, 1996 Jul, 7: 4, 346-51.

LANE, R.D. et al. Psychological stress preceding idiopathic ventricular fibrillation. Psychosom Med. 2005 May-Jun; 67(3): 359-65.

LANG, K. et al. Induction of a metastatogenic tumor cell type by neurotransmitters and its pharmacological inhibition by established drugs. Int J Cancer. 2004 Nov 1; 112(2): 231-8.

LANGEVELD WILDSCHUT, E.G. et al. Immunology in medical practice. V. Constitutional ezcema. Ned Tijdschr Geneeskd, 1997 Oct, 141: 43, 2055-61.

LANGEVELD, N.E. et al. Posttraumatic stress symptoms in adult survivors of childhood cancer. Pediatr Blood Cancer. 2004 Jun; 42(7): 604-10.

LANIER, L. "Células de la respuesta inmunitaria: linfocitos y fagocitos mononucleares". En Inmunología Básica y Clínica. El Manual Moderno. México. 1993.

LARA, H.E. et al. Activation of ovarian sympathetic nerves in polycystic ovary syndrome. Endocrinology. 1993 Dec; 133(6): 2690-5.

LARRAD JIMÉNEZ, A. et al. Bases fisiopatológicas de la regulación del peso y control del apetito. (I) Factores ambientales y genéticos. Kirurgia 2004 nº 4.

LARRAD JIMÉNEZ, A. et al. Bases fisiopatológicas de la regulación del peso y control del apetito.(II) Regulación de la ingesta de alimentos y gasto energético. 2005 nº 1.

LARSEN, G.L. et al. Airway response to electrical field stimulation in sensitized inbred mice. Passive transfer of increased responsiveness with peribronchial lymph nodes. J Clin Invest. 1992 Mar; 89(3): 747-52.

LASKE, C. et al. The effect of stress on the onset and progression of Creutzfeldt-Jakob disease: results of a German pilot case-control study. Eur J Epidemiol. 1999 Aug; 15(7): 631-5.

LATMAN, N.S. & WALLS, R. Personality and stress: and exploratory comparison of rheumatoid arthritis and osteoartritis. Arch Phsy Med Rehabil, 1996 Aug, 77: 8, 796-800.

LAU, C. Effects of various stressors on milk release in the rat.Physiol Behav, 1992Jun, 51: 6, 1157-63.

LAU, G.K. et al. Life events and daily hassles in patients with atypical chest pain. Am J Gastroenterol, 1996 Cct, 91: 10, 2157-62.

LAUBE, B.L. et al. Early pulmonary response to allergen is attenuated during acute emotional stress in females with asthma. Eur Respir J. 2003 Oct; 22(4): 613-8.

LAWRENCE, D.A. Psychologic stress and asthma: neuropeptide involvement. Environmental Health Perspectives, 110 (5), May 2002.

LAYER, P. et al. Irritable colon syndrome. Schweiz Rundsch Med Prax, 1994 ct, 83: 42, 1179-85.

LÁZARO OCHAITA, P. Dermatología. 2ª Edición. 1993.

LAZEBNIK, L.B. et al. Role of stress in the etiopathogenesis of duodenal ulcer in young patients. Eksp Klin Gastroenterol. 2002; (5): 30-3, 126-7.

LE FUR, C. et al. Influence of mental stress and circadian cycle on postprandial lipemia. Am J Clin Nutr, 1999 Aug, 70: 2, 213-20.

LE POOLE, I.C. et al. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. Exp Dermatol, 1993, 2: 4, 145-53.

LEAL HERNÁNDEZ, M et al. Efecto del tratamiento hormonal sustitutivo sobre la reactividad ante el estrés en mujeres menopáusicas con y sin sofocos. Medicina Clínica Octubre 2002, 119 (11), 410-412.

LEAL, L. et al. The relationship between gender, symptoms of bulimia, and tolerance for stress. Addict Behav, 1995 Jan, 20: 1, 105-9.

LECHIN, F. et al. Plasma neurotransmitters and cortisol in duodenal ulcer patients. Role of stress. Dig Dis Sci, 1990 Nov, 35: 11, 1313-9.

LECHIN, F. et al. Psychoneuroendocrinological and immunological parameters in cáncer patients involvement of stress and depression. Psychoneuroendocrinology, 1990, 15: 5-6, 435-51.

LECHNER, S.M. et al. Locus coeruleus activation by colon distension: role of corticotropin-releasing factor and excitatory amino acids. Brain Res, 1997 May, 756: 1-2, 114-24.

LECLÈRE J. et al. Stress and auto-inmune endocrine diseases. Horm Res 1989; 31: 90-93.

LeDOUX J.E. Emotion and the system concept. Concepts in Neuroscience, 1991, 2: 2, 169-199.

LeDOUX, J.E . Emotional memory systems in the brain. Behav Brain Res, 1993 Dec, 58: 1-2, 69-79.

LEE, D. et al. Neural mechanism in primary hypertension. Efficacy of alpha-blockade with doxazosin during stress. Am J hypertens, 1996 Jan, 9: 1, 47-53.

LEE, D.J. et al. Immune responsiveness and risk of illness in U.S Air Force Academy cadets during basic cadet training. Aviat Space Environ Med, 1992 Jun, 63: 6, 517-23.

LEE, D.L. et al. Hypertensive response to acute stress is attenuated in interleukin-6 knockout mice. Hypertension. 2004 Sep; 44(3): 259-63.

LEE, I.T. Relationship of stressful life events, anxiety and depression to hyperthyroidism in an asian population. Horm Res. 2003; 60(5): 247-51.

LEE, S.Y. et al. Stress-induced cardiomyopathy presenting as acute myocardial infarction. Yonsei Med J. 2002 Oct; 43(5): 670-4.

LEGAULT, S.E. et al. Pathophysiology and time course of silent myocardial ischaemia during mental stress: clinical, anatomical, and physiological correlates. Br Heart J, 1995 Mar, 73: 3, 242-9.

LEGAULT, S.E. et al. Usefulness of ischemic responses to mental stress in predicting silent myocardial ischemia during ambulatory monitoring. Am J Cardiol, 1995 May, 75: 15, 1007-11.

LEGRAND, V. "L'ischémie myocardique silencieuse: versant biologique". En Stress et Cardiologíe. Fontaine O./Kulbertus H./Étienne A.-M. Masson. París . 1996.

LEHMAN, C.D. et al. Impact of environmental stress on the expression of insulin-dependent diabetes mellitus. Behav Neurosci, 1991 Apr, 105: 2, 241-5.

LEHMAN, WE & BENNETT, JB. Job risk and employee substance use: the influence of personal background and work envorinment factors. Am J Drug Alcohol Abuse 2002; 28(2): 263-86.

LEHRER, P.M. Emotionally triggered asthma: a review of research literature and some hypotheses for self-regulation therapies. Appl Psychophysiol Biofeedback, 1998 Mar, 23: 1, 13-41.

LEHRER, P.M. et al. Asthma and emotion: a review. J Asthma, 1993, 30: 1, 5-21.

LEHRER, P.M. et al. Behavioral task-induced bronchodilation in asthma and passive tasks: a possible cholinergic link to psychologically induced airway changes. Psychosom Med, 1996 Sep, 58: 5, 413-22.

LEIJDEKKERS, M.L. et al. Prediction of migraine using psychophysiological and personality measures. Headache, 1990 Jun, 30: 7, 445-53.

LEINO, P. et al. Depressive and distress symptoms as predictors of low back pain, neck-shoulder pain, and other musculoskeletal morbidity: a 10-year follow-up of metal industry employees. Pain, 1993 Apr, 53: 1, 89-94.

LEKANDER, M. et al. Immune effects of relaxation during chemotherapy for ovarian cáncer. Psychother Psychosom, 1997, 66: 4, 185-91.

LEKANDER, M. et al. Neuroimmune relations in patients with fibromyalgia: a positron emission tomography study. Neurosci Lett. 2000 Mar 24; 282(3): 193-6.

LEKER, R .R. et al. Exacerbation of myasthenia gravis during the menstrual period. J Neurol Sci, 1998, 156: 1, 107-11.

LEMACK, G.E. et cols. "Effects of Stress on Male Reproductive Function". En Handbook of Stress Medicine: an organ system approach. Hubbard JR/Workman EA. CRC Press LLC. 1998.

LEMBREGHTS, M. & ANSSEAU, M. Biological markers in schizophrenia. Encephale, 1993 Sep, 19: 5, 501-23.

LENTJES, E.G. et al. Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. Psychoneuroendocrinology, 1997 Nov, 22: 8, 603-14.

LENTZ, S.R. Homocysteine and vascular dysfunction. Life Sci, 1997, 61: 13, 1205-15.

LENTZ, S.R. Mechanisms of thrombosis in hyperhomocysteinemia. Curr Opin Hematol, 1998, 5: 5, 343-9.

LEONARD, B.E. "Stress and the Immune System: Immunologycal Aspects of Depressive illnes". En Stress, the Immune system and Psychiatry. B.E. Leonard/K. Miller. Wiley.1995.

LEOR, J. & KLONER, R.A. The Northridge earthquake as a trigger for acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1996 Jun 1; 77(14): 1230-2.

LEOR, J. et al. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. N Engl J Med. 1996 Feb 15; 334(7): 413-9.

LEPROULT, R. et al. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. Sleep, 1997 Oct, 20: 10, 865-70.

LEROUX, I. et al. Psychosocial job factors and the one-year evolution of back-related functional limitations. Scand J Work Environ Health. 2004 Feb; 30(1): 47-55.

LESERMAN, J. et al. Progression to AIDS: the effects of stress, depressive symptoms, and social support. Psychosom Med, 1999 May, 61: 3, 397-406.

LESERMAN, J. et al. Severe stress, depressive symptoms, and changes in lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-infected men. A 2-year follow-up study. Arch Gen Psychiatry, 1997 Mar, 54: 3, 279-85.

LESERMAN, J. The effects of stressful life events, coping, and cortisol on HIV infection. CNS Spectr. 2003 Jan; 8(1): 25-30.

LETOURNEAU, R. et al. Ultrastructural evidence of brain mast cell activation without degranulation in monkey experimental allergic encephalomyelitis. J Neuroimmunol. 2003 Dec; 145(1-2): 18-26.

LETT, H.S. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. Psychosom Med. 2004 May-Jun; 66(3): 305-15.

LEVAV. I. et al. Cancer incidence and survival following bereavement. Am J Public Health. 2000 Oct; 90(10): 1601-7.

LeVAY, S. et al. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. Science, 1991 Aug, 253: 5023, 1034-7.

LEVENSON, R.W. Effects of thematically relevant and general stressors on specificity of responding in asthmatic and nonasthmatic subjects. Psychosom Med, 1979 Feb, 41: 1, 28-39.

LEVENSTEIN, S. & KAPLAN, G.A. Socioeconomic status and ulcer. A prospective study of contributory risk factors. J Clin Gastroenterol. 1998 Jan; 26(1): 14-7.

LEVENSTEIN, S. et al. Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. J Psychosom Res, 1993 Jan, 37: 1, 19-32.

LEVENSTEIN, S. et al. Long-term symptom patterns in duodenal ulcer: psychosocial factors. J Psychosom Res. 1996 Nov; 41(5): 465-72.

LEVENSTEIN, S. et al. Psychologic predictors of duodenal ulcer healing. J Clin Gastroenterol. 1996 Mar; 22(2): 84-9.

LEVENSTEIN, S. et al. Psychological predictors of peptic ulcer incidence in the Alameda County Study. J Clin Gastroenterol. 1997 Apr; 24(3): 140-6.

LEVENSTEIN, S. et al. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a multidimensional cross-sectional study. Am J Gastroenterol, 1994 Aug, 89: 8, 1219-25.

LEVENSTEIN, S. et al. Psychosocial factors in peptic ulcer and inflammatory bowel disease. J Consult Clin Psychol. 2002 Jun; 70(3): 739-50.

LEVENSTEIN, S. et al. Socioecomic status and ulcer. A prospective study of contributory risk factors. J Clin Gastroenterol, 1998 Jan, 26: 1, 14-7.

LEVENSTEIN, S. et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. Am J Gastroenterol. 2000 May; 95(5): 1213-20.

LEVENSTEIN, S. Peptic ulcer at the end of the 20th century: biological and psychological risk factors. Can J Gastroenterol. 1999 Nov; 13(9): 753-9.

LEVENSTEIN, S. Stress and peptic ulcer: life beyond Helicobacter. BMJ. 1998 Feb 14; 316(7130): 538-41.

LEVENSTEIN, S. The very model of a modern etiology: a biopsychosocial view of peptic ulcer. Psychosom Med. 2000 Mar-Apr; 62(2): 176-85.

LEVI, L. "Factores psicosociales, estrés y salud". En Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Vol. II. O.I.T. Ed. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. 1998.

LEVI, L. "Le stress dans l'industrie, causes, effets et prevention". Série Ségurité, Hygiéne et Mèdicine du Travail. nº 51. Bureau International du Travail. Geneve.

LEVINA, M.D. et al. Eating behavior following stress in women with and withoud bulimic symptoms. Ann Bahav Med, 1997 Spr, 19: 2, 132-8.

LEVINE, B.S. et al. Psychophysiological response to a laboratory challenge in women with and without diagnosed irritable bowel syndrome. Res Nurs Health, 1997 Oct, 20: 5, 431-41.

LEVINE, D.B. "Dolor lumbar". En Artritis y Enfermedades conexas. Mc Marty, Tomo III. Panamericana. 1983.

LEVINE, M.D. et al. Eating behavior following stress in women with and without bulimic symptoms. Ann Behav Med, 1997 Spr, 19: 2, 132-8.

LEVINE, P.H. et al. Dysfunction of natural killer activity in a family with chronic fatigue syndrome. Clin Immunol Immunopathol, 1998 Jul, 88: 1, 96-104.

LEVINE, S. P. et al. Platelet activation and secretion associated with emotional stress. Circulation, 1985 Jun, 71: 6, 1129-34.

LEVY, R.L. et al. The relationship between daily life stress and gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome. J Behav Med, 1997 Apr, 20: 2, 177-93.

LEVY, S.M. et al. Prognostic risk assessment in primary breast cáncer by bahavioral and immunological parameters. Health Psychol, 1985, 4: 2, 99-113.

LEWISTON, N.J. et al. Sudden death in adolescent asthma. N Engl Reg Allergy Proc, 1986 Sep-Oct, 7: 5, 448-53.

LEZA, J.C. et al. The effects of stress on homeostasis in JCR-LA-cp rats: the role of nitric oxide. J Pharmacol Exp Ther. 1998 Sep; 286(3): 1397-403.

LEZOUALCH, F. et al. Corticotropin-releasing hormone-mediated neuroprotection against oxidative stress is associated with the increased release of non-amyloidigenic amyloid beta precursor protein and with the suppression of nuclear factor-kappaB. Mol Endocrinol, 2000 Jan, 14: 1, 147-59.

LEZOUALCH, F. et al. Melatonin prevenst oxidative stress-induced cell death in hippocampal cells. Neuroreport, 1996 Sep, 7: 13, 20-71-7.

LHUILIER, D.; MIGNÉE, C.; RAIX, A. "Approches psychosociales du stress". En Santé mentale en millieu de travail. Thème nº 3. XXI Journées Nationales, Rouen 1990.

LI, H. et al. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells: a mechanism for development of atherosclerosis? Circulation. 2002 Mar 5; 105(9): 1037-43.

LI, J. et al. The risk of multiple sclerosis in bereaved parents: A nationwide cohort study in Denmark. Neurology. 2004 Mar 9; 62(5): 726-9.

LI, Y. & VAN DEN POL, A.N. Direct and indirect inhibition by catecholamines of hypocretin/orexin neurons. J Neurosci. 2005 Jan 5; 25(1): 173-83.

LIAKOPOULOU, M. et al. Children with alopecia areata: psychiatric symtomatology and life events. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997 May, 36: 5, 678-84.

LIBERZON, I. et al. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. Biol Psychiatry, 1999 Apr, 45: 7, 817-26.

LIGHT, KC. et al. High stress responsivity predicts later blood pressure only in combination with positive family history and high life stress. Hypertension. 1999 Jun; 33(6): 1458-64.

LILLBERG, K. et al. Stress of daily activities and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. Int J Cancer. 2001 Mar 15; 91(6): 888-93.

LILLBERG, K. et al. Stressful life events and risk of breast cancer in 10, 808 women: a cohort study. Am J Epidemiol. 2003 Mar 1; 157(5): 415-23.

LILLE, F. "Réactions physiologiques au stress". Performances Humaines & Techniques. Le stress. sep/oct 1994, nº 72 6-11.

LIM, K.L. et al. Urine neopterin as a parameter of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: comparisons with serum sIL-2R and antibodies to dsDNA, erythrocyte sedimentation rate, and plasma C3, C4, and C3 degradation products. Ann Rheum Dis. 1993 Jun; 52(6): 429-35.

LIMA, A.P. et al. Prolactin and cortisol levels in women with endometriosis. Braz J Med Biol Res. 2006 Aug; 39(8): 1121-7.

LIN, Q.; LI, P. Rostral medullary cholinergic mechanisms and chronic stress-induced hypertension. J Auton Nerv Syst, 1990 Dec, 31: 3, 217-7.

LIN, S.H. et al. Neurochemical properties of the prolactin releasing peptide (PrRP) receptor expressing neurons: evidence for a role of PrRP as a regulator of stress and nociception. Brain Res. 2002 Oct 11; 952(1): 15-30.

LIN, Y. et al. Derangement of heart rate variability during a catastrophic earthquake: a possible mechanism for increased heart attacks. Pacing Clin Electrophysiol. 2001 Nov; 24(11): 1596-601.

LINDBERG, N.M. et al. Identification of traumatic stress reactions in women at increased risk for breast cancer. Psychosomatics. 2004 Jan-Feb; 45(1): 7-16.

LINDEN, G.J. et al. Stress and the progression of periodontal disease. J Clin Periodontol, 1996 Jul, 23: 7, 675-80.

LINDHEIM, S.R. et al. Behavioral stress responses in premenopausal and postmenopausal women and the effects of estrogen. Am J Obstet Gynecol, 1992 Dec, 176: 6, 1831-6.

LINTON, S.J. A review of psychological risk factors in back and neck pain. Spine. 2000 May 1; 25(9): 1148-56.

LINTON, S.J. Occupational psychological factors increase the risk for back pain: a systematic review. J Occup Rehabil. 2001 Mar; 11(1): 53-66.

LIPARTITI, M. et al. Neuroprotective effects of melatonin. Adv Exp Med Biol, 1996, 398: 315-21.

LIPCHIK, G.L. et al. Pericranial muscle tenderness and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a lind study of chronic tension-type headache. Headache, 1997, 37: 6, 368-76.

LIPMAN, R.D. et al. Mental stress response, arterial stiffness, and baroreflex sensitivity in healthy aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002 Jul; 57(7): B279-84.

LIPTON, S.A. et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 May 27; 94(11): 5923-8.

LIPWORTH, B.J. Clinical pharmacology of beta 3-adrenoceptors. Br J Clin Pharmacol, 1996 Sep, 42: 3, 291-300.

LISHMANOV, IUB et al. The role of opioid system in body adaptation and protection of the heart in stress. Usp Fiziol Nauk, 1997 Jan, 28: 1, 75-96.

LISSONI, P. et al. Reversal of clinical resistance to LHRH analogue in metastatic prostate cáncer by the pineal hormone melatonin: efficacy of LHRH analogue plus melatonin in patients progressing on LHRH analogue alone.

LITTLEJOHN, G.U. "Síndromes dolorosos crónicos. En el umbral de la comprensión". En Reumatología Hoy. Asensi E/Barceló P. Ed. Mayo. Barcelona.1994.

LITTORIN, B. et al. Family characteristics and life events before the onset of autoimmune type 1 diabetes in young adults: a nationwide study. Diabetes Care. 2001 Jun; 24(6): 1033-7.

LIU, D. et al. Influence of neonatal rearing conditions on stress-induced adrenocorticotropin responses and norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus. J Neuroendocrinol, 2000 Jan, 12: 1, 5-12.

LIU, D. et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. Science, 1997 Sep, 277: 5332, 1659-52.

LIU, H. & WANG, Z. Effects of social isolation stress on immune response and survival time of mouse with liver cancer. World J Gastroenterol. 2005 Oct 7; 11(37): 5902-4.

LIU, J. et al. Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats. FASEB J. 1996 Nov; 10(13): 1532-8.

LIU, L.Y, et al. School examinations enhance airway inflammation to antigen challenge. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Apr 15; 165(8): 1062-7

LIU, S. et al. Gender differences in the electrophysiological characteristics of atrioventricular conduction system and their clinical implications. Scand Cardiovasc J. 2001 Oct; 35(5): 313-7.

LIU, Y.F. et al. Stress induces activation of stress-activated kinases in the mouse brain. J Neurochem. 2004 May; 89(4): 1034-43.

LIZ LESTON, J.L. "Amenorrea hipogonadotropa: hipotalámica e hipofisaria". En Protocolos asistenciales de Ginecología y Obstetricia. Tomo II. S.E.G.O. 1994.

LLOYD, C. et al. Stress and diabetes : a review of the links. Diabetes spectrum 2005, 18(2): 121-127.

LLOYD, C.E. et al. Association between stress and glycemic control in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetes Care, 1999 Aug, 22: 8, 1278-83.

LOCKWOOD, C.J. et al. Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone. Am J Obstet Gynecol, 1999 Jan, 180: 1 Pt 3, S264-6.

LOFFREDA, S. et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. FASEB J, 1998 Jan, 12: 1, 57-65.

LOGAN, A.C. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. Altern Med Rev. 2003 Nov; 8(4): 410-25.

LOMBROSO, P.J. et al. Exacerbation of Gilles de la Tourette's syndrome associated with thermal stress: a family study. Neurology, 1991 Dec, 41: 12, 1984-7.

LÓPEZ GIL, M. & GARCÍA-COSÍO MIR, F. "Actualización sobre flutter y fibrilación ventricular". En Libro del Año en Cardiología. 1992. Saned. Barcelona, 1993.

LÓPEZ, J.F. et al. A.E Bennell Research Award. Regulation of serotonin1 A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. Biol Psychiatry, 1998 Apr, 43: 8, 547-73.

LÓPEZ-CALDERÓN, A. "Emoción, motivación, estrés y función testicular". En Hormonas, instintos y emociones. Botella Llusiá J./Tresguerres J.A. Editorial Complutense. 1ª Edición. 1996.

LÓPEZ-CALDERÓN, A. "Estrés". En Fisiología Humana. Tresguerres J.A.F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

LÓPEZ-CALDERÓN, A. "Glándulas Suprarrenales". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

LÓPEZ-CALDERÓN, A. et al. Gonadotropin inhibition during chronic stress: role of the adrenal gland. J Steroid Biochem, 1987, 27: 1-3, 609-14.

LÓPEZ-CALDERÓN, A. et al. Stress induced changes in testis function. J Steroid Biochem Mol Biol, 1991, 40: 1-3, 473-9.

LÓPEZ-IBOR ALIÑO, J.J & LÓPEZ-IBOR ALCOCER, I. "Implicación de la serotonina en los trastornos psiquiátricos". En Hormonas, instintos y emociones. Botella Llusiá J./Tresguerres J.A. Editorial Complutense. 1ª Edición. 1996.

LÓPEZ-IBOR ALIÑO, J.J. & CARRASCO PEREDA, J.L. "Trastornos neuróticos". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

LÓPEZ-MUÑOZ, F.; ÁLAMO GONZALEZ, C.; CUENCA FERNANDO, E. "Analgesia opiácea". En Farmacología de la Conducta. G. Gómez-Jarabo. Síntesis. Madrid. 1997.

LÓPEZ-OTIN, C. "Enzimas proteolíticas asociadas a los procesos de invasión tumoral y metástasis". En Patología Molecular.González Sastre, F&Guinovart, JJ.Ed.Masson Barcelona. 2003.

LORENZO GÓMEZ, M.F. & GOMEZ CASTRO, S. Physiopathologic relationship between interstitial cystitis and rheumatic, autoimmune, and chronic inflammatory diseases. Arch Esp Urol. 2004 Jan-Feb; 57(1): 25-34.

LOVALLO, W.R. et al. Caffeine may potentiate adrenocortical stress responses in hypertension-prone men. Hypertension, 1989 Aug, 14: 2, 170-6.

LOVALLO, W.R. et al. Hypertension risk and caffeine's effect on cardiovascular activity during mental stress in young men. Health Psychol, 1991, 10: 4, 236-43.

LOVALLO, W.R. et al.Hemodynamics during rest and behavioral stress in normotensive men at high risk for hypertension. Psychophysiology, 1998 Jan 31: 1, 47-53.

LOVEJOY, N.C. et al. Life stress and risk of precáncerous cervical lesions: a pretest directed by the life stress model. Oncol Nurs Forum, 1997 Jan, 24: 1, 63-70.

LOVELL, D.M . Chronic fatigue syndrome among overseas development workers: A qualitative study. J Travel Med, 1999 Mar, 6: 1, 16-23.

LOWY, M.T. et al. Adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular gutamate concentrations in the hippocampus. J Neurochem, 1993 Nov, 61: 5, 1957-60.

LUCINI, D. et al. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans. Hypertension. 2002 Jan; 39(1): 184-8.

LUNDBERG, U. et al. Psychophysiological stress response, muscle tension, and neck and shoulder pain among supermarket cashiers. J Occup Health Psychol, 1999 Jul, 4: 3, 245-55.

LUNDBERG, U. Methods and application of stress research.Technol Health Care, 1995Mar, 3: 1, 3-9.

LUNDY, F.T. & LINDEN, G.J. Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal inflammation. Crit Rev Oral Biol Med. 2004; 15(2): 82-98.

LUPIEN, S.J. et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. Nature Neuroscience, 1998 May 1: 1, 69-73.

LUPOWITZ, Z. et al. Hormonal interactions in human prostate tumor LNCap cells. J Steroid Biochem Mol Biol, 1999 Jan, 68: 1-2, 83-8.

LUSIC, I. et al. Incidence of stroke in central Dalmatia during the war in the Republic of Croatia (1991-1995). Rev Neurol. 1999 Jul 1-15; 29(1): 23-6.

LUTGENDORF, S et al. Effects of relaxation and stress on the capsaicin-induced local inflammatory response. Psychosomatic Medicine 62: 524-534 (2000).

LUTGENDORF, S.K. et al. Life stress, mood disturbance, and elevated interleukin-6 in healthy older women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1999 Sep; 54(9): M434-9.

LUTGENDORF, S.K. et al. Physical symptoms of chronic fatigue syndrome are exacerbated by the stress of Hurricane Andrew. Psychosom Med, 1995 Jul, 57: 4, 310-23.

LUTGENDORF, S.K. et al. Social support, psychological distress, and natural killer cell activity in ovarian cancer. J Clin Oncol. 2005 Oct 1; 23(28): 7105-13.

LUTGENDORF, S.K. et al. Stress and symptomatology in patients with interstitial cystitis: a laboratory stress model. J Urol. 2000 Oct; 164(4): 1265-9.

LUTGENDORF, S.K. et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. Clin Cancer Res. 2003 Oct 1; 9(12): 4514-21.

LUTGENDORF, S.K. et al. Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. Cancer. 2002 Aug 15; 95(4): 808-15.

LYNCH, J. et al. Workplace demands, economic reward, and progression of carotid atherosclerosis. Circulation. 1997 Jul 1; 96(1): 302-7.

LYNCH, J.J. et al. Psychological aspects of cardiac arrhythmia. American Heart Journal 1977 May, 93, 5: 645-657.

LYNCH, J.W. et al. Does low socioeconomic status potentiate the effects of heightened cardiovascular responses to stress on the progression of carotid atherosclerosis ? Am J Public Health, 1998 Mar, 88: 3, 389-94.

LYSON, K. et al. Induction of adrenocorticotropic hormone release by interleukin-6 in vivo and in vitro. Ann N Y Acad Sci, 1992 Apr 15, 650: 182-5.

LYTINAS, M. et al. Acute stress results in skin corticotropin-releasing hormone secretion, mast cell activation and vascular permeability, an effect mimicked by intradermal corticotropin-releasing hormone and inhibited by histamine-1 receptor antagonists. Int Arch Allergy Immunol. 2003 Mar; 130(3): 224-31.

LYTOVCHENKO, IIU. et al. The pathogenetic mechanisms of periodontal tissue damage in chronic stress and spontaneous periodontitis in rats. Fiziol Zh, 1995 Jan, 41: 1-2, 104-7.

MACFARLANE, G.J. et al. Predictors of early improvement in low back pain amongts consulters to general practice: the influence of pre-morbid and episode-related factors. Pain, 1999 Mar, 80: 1-2, 113-9.

MACKO, R. F. et al. Precipitants of brain infarction. Roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress. Stroke, 1996 Nov, 27: 11, 1999-2004.

MADRIGAL, J.L. et al. Effect of subacute and chronic immobilisation stress on the outcome of permanent focal cerebral ischaemia in rats. Brain Res. 2003 Jul 25; 979(1-2): 137-45.

MADRIGAL, J.L. et al. Glutathione depletion, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction are induced by chronic stress in rat brain. Neuropsychopharmacology. 2001 Apr; 24(4): 420-9.

MADRIGAL, J.L. et al. Inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after acute restraint stress is regulated by nuclear factor kappaB-mediated mechanisms. J Neurochem. 2001 Jan; 76(2): 532-8.

MADRIGAL, J.L. et al. Induction of cyclooxygenase-2 accounts for restraint stress-induced oxidative status in rat brain. Neuropsychopharmacology. 2003 Sep; 28(9): 1579-88.

MADRIGAL, J.L. et al. Stress-induced increase in extracellular sucrose space in rats is mediated by nitric oxide. Brain Res. 2002 May 31; 938(1-2): 87-91.

MADRIGAL, J.L. et al. The increase in TNF-alpha levels is implicated in NF-kappaB activation and inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after immobilization stress. Neuropsychopharmacology. 2002 Feb; 26(2): 155-63.

MAES, M. et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. Psychiatry Res, 1997 Jan, 66: 1, 1-11.

MAES, M. et al. Effects of psychological stress on serum immunoglobulin, complement and acute phase protein concentrations in normal volunteers. Psychoneuroendocrinology, 1997 Aug, 22: 6, 397-409.

MAES, M. et al. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. Biol Psychiatry. 1999 Apr 1; 45(7): 833-9.

MAES, M. et al. Higher serum prolyl endopeptidase activity in patients with post-traumatic stress disorder. J Affect Disord, 1999 Apr, 53: 1, 27-34.

MAES, M. et al. In human, serum polyinsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychologic stress. Biol Psychiatry, 2000 May, 47: 10, 910-20.

MAES, M. et al. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. Cytokine. 1997 Nov; 9(11): 853-8.

MAES, M. et al. Natural killer cell activity in major depression: relation to circulating natural killer cells, cellular indices of the immune response, and depressive phenomenology. Prog Neurosychopharmacol Biol Psychiatry, 1994 Jul, 18: 4, 717-30.

MAES, M. et al. Serotonin-immune interactions in major depression: lower serum trytophan as a marker of an immune-inflammatory response. EurArchPsychiatryClinNeurosci, 1997, 247: 3, 154-61.

MAES, M. et al. The effects of noradrenaline and alpha-2 adrenoceptor agents on the production of monocytic products. Psychiatry Res. 2000 Nov 20; 96(3): 245-53.

MAES, M. et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. Cytokine. 1998 Apr; 10(4): 313-8.

MAES, M. et al. The effects of psychological stress on leukocyte subset distribution in humans: evidence of inmune activation. Neuropsychobiology, 1999, 39: 1, 1-9.

MAESTRIPIERI, D. et al. Social status and nerve growth factor serum levels after agonistic encounters in mice. Physiol Behav. 1990 Jan; 47(1): 161-4.

MAGARIÑOS, A.M. et al. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. J Neurosci, 1996 May, 16: 10, 3534-40.

MAGARIÑOS, A.M. & McEWENS, B.S. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors. Neuroscience, 1995 Nov, 69: 1, 83-8.

MAGARIÑOS, A.M. & McEWENS, B.S. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvemente of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. Neuroscience, 1995 Nov, 69: 1, 89-98.

MAGEE, W.J. Effects of negative life experiences on phobia onset. Soc Psychiatry Psychiatry Epidemiol, 1999 Jul, 34: 7, 343-51.

MAGIAKOU, M.A. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system. Ann N Y Acad Sci, 1997 Jun, 816: 42-56.

MAGNI, G. et al. The role of life events in the myasthenia gravis outcome: a one-year longitudinal study. Acta Neurol Scand, 1989 Apr, 79: 4, 288-91.

MAGRI, F. et al. Stress and dementia: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Aging Clin Exp Res. 2006 Apr; 18(2): 167-70.

MAHBOOB, T. et al. Stress and hypertension: role of serum, red cell and tissue electrolytes. Life Sci, 1996, 58: 18, 1587-90.

MAICAS BELLIDO, C et al. Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. Monocardio nº 3, 2003, vol. V, 141-160.

MAKINO, S. et al. Psychological stress increased corticotropin-releasing hormone mRNA and content in the central nucleus of the amygdala but not in the hypothalamic paraventricular nucleus in the rat. Brain Res, 1999 Dec, 850: 1-2, 136-43.

MALARKEY. W.B. et al. The influence of academic stress and season on 24-hour concentrations of growth hormone and prolactin. J Clin Endocrinol Metab, 1991 Nov, 73: 5, 1089-92.

MALINAUSKIENE, V. et al. Low job control and myocardial infarction risk in the occupational categories of Kaunas men, Lithuania. J Epidemiol Community Health. 2004 Feb; 58(2): 131-5. Erratum in: J Epidemiol Community Health. 2004 Apr; 58(4): 355.

MALINAUSKIENE, V. et al. Psychosocial factors at work and myocardial infarction among men in Kaunas, Lithuania. Scand J Work Environ Health. 2005 Jun; 31(3): 218-23.

MALINOVSKÁ. V. et al. The role of calcium in the effect of stress hormones. Cas Lek Cesk, 1991 Nov 29, 130: 22- 23, 631-4.

MALKOFF, S.B. et al. Blood platelet responsivity to acute mental stress. Psychosom Med. 1993 Nov-Dec; 55(6): 477-82.

MALLA, A.K. et al. Life events and relapse in schizophrenia. A one year prospective study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 1990 Jul, 25: 4, 221-4.

MALLAT, Z. et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. Circ Res. 1999 Oct 15; 85(8): e17-24.

MALLIANI, A. et al. Neurovegetative regulation and cardiovascular diseases. Ann Ital Med int, 1991 Oct-Dec, 6: 4 Pt 2, 460-9.

MALLOL MIRON, J. "Neurotransmisores". En Psicofarmacología Aplicada. E. González Monclús. Organón Española. 1993.

MAMOUN, A.H. et al. Cholecystokinin octapeptide inhibits carbohydrate but not protein intake. Am J Physiol, 1997 Sep, 273: 3 Pt 2, R972-80.

MANGIAFICO, R.A. et al. Exaggerated endothelin release in response to acute mental stress in patients with intermittent claudication. Angiology. 2002 Jul-Aug; 53(4): 383-90.

MANHEN, K. et al. Estrogen and progestagen modify the hemodynamic response to mental stress in young women. Acta Obstet Gynecol Scand, 1996 Jan, 75: 1, 57-62.

MANNE, S.L. et al. Posttraumatic stress disorder among mothers of pediatric cancer survivors: diagnosis, comorbidity, and utility of the PTSD checklist as a screening instrument. J Pediatr Psychol. 1998 Dec; 23(6): 357-66.

MANNI, L. et al. Ovarian expression of alpha (1)- and beta (2)-adrenoceptors and p75 neurotrophin receptors in rats with steroid-induced polycystic ovaries. Auton Neurosci. 2005 Mar 31; 118(1-2): 79-87.

MANSOUR , VM. et al. Panic disorder: coronary spasm as a basis for cardiac risk? Med J Aust. 1998 Apr 20; 168(8): 390-2.

MARAZZITI, D. et al. Immunological alterations in adult obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry, 1999 Sep, 46: 6, 810-4.

MARBACH, J.J. The TMPDS personality: fact or fiction? An overview. N Y State Dent J, 1992 Dec, 58: 10, 23-6.

MARCENARO, M. et al. Rheumatoid arthritis, personality, stress response style, and coping with illness. A preliminary survey. Ann N Y Acad Sci, 1999 Jun, 876: 419-25.

MARCHINI, M. et al. Mitogen-induced lymphocyte proliferation and peripheral blood mononuclear cell beta-endorphin concentrations in primary dysmenorrhoea. Hum reprod, 1995 Apr, 10: 4, 815-7.

MARCILHAC, A. et al. Regulation of the adrenocorticotrophin response to stress by the central nucleus of the amygdala in rats depends upon the nature of the stressor. Exp Physiol, 1996 Nov, 81: 6, 1035-8.

MARESCA, V. et al. J Invest dermatol, 1997 Sep, 109: 3, 310-3.

MARÍN HUERTA, E. & RODRÍGUEZ PADIAL. "Isquemia miocárdica silente (I). Concepto, significado y fisiopatología". "Isquemia miocárdica silente (II). Métodos diagnósticos, significado, pronóstico y tratamiento". En Cardiopatía Isquémica. Sociedad Española de Cardiología. 1990.

MARINESCO, S. et al. Influence of stress duration on the sleep rebound induced by immobilization in the rat: a possible role for corticosterone. Neuroscience, 1999, 92: 3, 921-33.

MARK, G.P. et al. Inescapable stress enhances extracellular acetylcholine in the rat hippocampus and prefrontal cortex but not the nucleus accumbens or amygdala. Neuroscience, 1996 Oct, 74: 3, 767-74.

MARKERT, U.R. et al. Stress triggered abortions are associated with alterations of granulated cells into the decidua. Am J Reprod Immunol, 1997 Jan, 37: 1, 94-100.

MARKESBERY, W.R. et al. Oxidative alterations in Alzheimer's disease. Brain Pathol, 1999 Jan, 9: 1, 133-146.

MARKOVITZ, J.H. et al. Effects of hostility on platelet reactivity to psychological stress in coronary heart disease patients and in healthy controls. Psychosom Med, 1996 Mar, 58: 2, 143-9.

MARKOWE, H.L. et al. Fibrinogen: a possible link between social class and coronary heart disease. Br Med J (Clin Res Ed). 985 Nov 9; 291(6505): 1312-4.

MARLOWE, N. Stressful events, appraisal, coping and recurrent headache. J Clin Psychol, 1998 Feb, 54: 2, 247-56.

MARRERO, A.F. et al. Men a risk for hypertension show elevated vascular resistance at rest and during mental stress. Int J Psychophysiol, 1997 Apr, 25: 3, 185-92.

MARROSU, F. et al. C-Fos expression as a molecular marker in corticotropin-releasing factor-induced seizures. Synapse, 1996 Nov, 24: 3, 297-304.

MARSHALL, G.D. et al. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. Brain Behav Immun. 1998 Dec; 12(4): 297-307.

MARSHALL, J.C. "Impotencia y alteraciones de la líbido". En Medicina Interna. Stein J.H. 3ª Edición. Tomo 4. Salvat Editores. Barcelona. 1991. 2105-2108.

MARTÍ, O. et al. Chronic stress induced changes in LH secretion: contribution of anorexia associated to stress. Life Sci, 1993, 52: 14, 1187-94.

MARTIKAINEN, P.T. & MARMOT, M.G. Socioeconomic differences in weight gain and determinants and consequences of coronary risk factors. Am J Clin Nutr. 1999 Apr; 69(4): 719-26.

MARTÍN ARAGUZ, A. "Definición. Delimitación histórica y epidemiología de las cefaleas". En Cefaleas. Aspectos clínicos y terapeúticos. Moreno Martínez/Esfarm.1987.

MARTÍN DU PAN, R.C. Rapid enlargement of the thyroid after acute stress in a case of Hashimoto's thyroiditis. Rev Med Suisse Romande, 1997 Dec, 117: 12, 47-9.

MARTÍN, C. et al. Psychologic factor in Menière's disease. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 1990, 107: 8, 526-30; discussion 530-1.

MARTÍN, J.M. Neuroanatomía. 2ª Edición. Prentice Hall. 1998.

MARTÍN, P.R. et al. The role of life event stress, coping and social support in chronic headaches. Headache, 1993 Jun, 33: 6, 301-6.

MARTÍNEZ LLAMAS, A. Patología del consumo de tabaco. Ed. Glosa. Barcelona. 1989.

MARTÍNEZ MARTÍNEZ, C.M. & HERNÁNDEZ PANDO, R. Las quimiocinas, una nueva familia de citocinas en el reclutamiento de células inflamatorias. Rev Invest Clin 1999; 51: 255-268.

MARTÍNEZ PLAZA, A. & MARTÍN VAL, Mª A. Estudio de estrés a través de los factores psicosociales en una muestra de trabajadores de la Administración Pública. Madrid. 1995. Datos no publicados.

MARTÍNEZ SELVA, J.M. Psicofisiología. Ed. Síntesis Psicológica. 1995.

MARTÍNEZ, A. et al. Adrenomedulina : un nuevo péptido con numerosas implicaciones clínicas. Anales del Sistema sanitario de Navarra. Vol. 22, nº 3 Sept-Dic 1999.

MARTÍNEZ, E. et al. Fibromialgia: definición, aspectos clínicos, psicológicos, psiquiátricos y terapéuticos. Salud Global, año III, nº 4, 2003.

MARUCHA, P.T. et al. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. Psychosom Med, 1998 May, 60: 3, 362-5.

MARUYAMA, M. et al. Prolactin-releasing peptide as a novel stress mediator in the central nervous system. Endocrinology. 2001 May; 142(5): 2032-8.

MARX, A. et al. Pathogenesis of myasthenia gravis. Virchows Arch, 1997 May, 430: 5, 355-64.

MARYA, R.K. et al. Acute effects of neuronegic stress on utinary electrolyte excretion. Indian J Physiol Pharmacol, 1987 Jul-Sep, 31: 3, 218-23.

MAS, M. "Fisiología de la respuesta sexual". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

MASEK, K. et al. Morphological and pharmacological evidence for the existence of brain regulatory circuits in the immune response. Int J Immunopharmacol, 1997 Sep, 19: 9-10, 507-10.

MASLOVA, L.N. et al. Brain catecholamines and the hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system in inherited arterial hypertension. Neurosci Behav Physiol, 1998 Jan, 28: 1, 38-44.

MASSANA RONQUILLO, J. "Psicosomática y depresión". En Medicina Psicosomática. Valdés M./Flores T./Tobeña A./Massana J. Ed. Trillas. México. 1983.

MASSION, A.O. et al . Meditation, melatonin and breast/prostate cáncer: hypothesis and preliminary data. Med Hypotheses, 1995 Jan, 44: 1, 39-46.

MASUKO, T. et al. Polyamine transport, accumulation, and release in brain. J Neurochem. 2003 Feb; 84(3): 610-7.

MASUR, K. et al. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by beta-blockers. Cancer Res. 2001 Apr 1; 61(7): 2866-9.

MATA, P. & DE OYA, M. "Dislipemias como factor de riesgo. Implicación terapeútica". En Clínicas Españolas de Medicina Interna I. Factores de riesgo vascular. Sociedad Española de Medicina Interna. ELA. 1993.

MATARESE, G. et al. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? Trends Immunol. 2002 Apr; 23(4): 182-7.

MATHENY, K.B. et al. Predictors of smoking cessation and maintenance. J Clin Psychol, 1998 Feb, 54: 2, 223-35.

MATHEW, M.R. et al. A study of life events in mania. J Affect Disord, 1994 Nov, 32: 3, 157-61.

MATOS-SANTOS, A. et al. Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goitre. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 JuL; 55 (1): 15-9.

MATSUMORI, A. et al. Immunomodulating agents for the management of heart failure with myocarditis and cardiomyopathy–lesons from animal experiments. Eur Heart J, 1995 Dec, 16 Suppl O: 140-3.

MATSUMOTO, K. et al. Psychological stress-induced enhancement of brain lipid peroxidation via nitric oxide systems and its modulation by anxiolytic and anxiogenic drugs in mice. Brain Res, 1999 Aug, 839-1, 74-84.

MATSUO, H. et al. A Japanese family with paroxysmal dystonic choreoathetosis. Rinsho Shinkeigaku, 1997 Oct, 37: 10, 905-9.

MATSUO, T. et al. Role of biochemical and fibrinolytic parameters on cardiac events associated with Hanshin-Awaji earthquake-induced. Rinsho Byori, 1998 Jun, 46: 6, 593-8.

MATSUOKA, N. et al. Characterization of stress-induced sudden death in cardiomyopathic hamsters. J Pharmacol Exp Ther, 1998 Jan, 284: 1, 125-35.

MATSUOKA, Y et al. A volumetric study of amygdala in cancer survivors with intrusive recollections. Biol Psychiatry. 2003 Oct 1; 54(7): 736-43.

MATSUSHIMA, Y. et al. Gastric ulcer formation after the Hanshin-Awaji earthquake: a case study of Helicobacter pylori infection and stress-induced gastric ulcers. Helicobacter. 1999 Jun; 4(2): 94-9.

MATSUZAWA, S. & SUZUKI, T. Psychological stress and rewarding effect of alcohol. Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi. 2002 Jun; 37(3): 143-52.

MATTA, S.G. et al. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to nicotine. Psychoneuroendocrinology, 1998 Feb, 23: 2, 103-13.

MATTHEWS, K.A. et al. Are hostility and anxiety associated with carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women? Psychosom Med. 1998 Sep-Oct; 60(5): 633-8.

MATTHEWS, K.A. et al. Blood Pressure Reactivity to Psychological Stress and Coronary Calcification in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. Hypertension. 2006 Jan 30.

MATTHEWS, K.A. et al. Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. Hypertension, 1993 Oct, 22: 4, 479-85.

MATTHEWS, K.A. et al. Stress-induced pulse pressure change predicts women's carotid atherosclerosis. Stroke, 1998 Aug, 29: 8, 1525-30.

MATTHEWS, S.C. et al. Depressive symptoms are associated with increased systemic vascular resistance to stress. Psychosom Med. 2005 Jul-Aug; 67(4): 509-13.

MATTIASSON, I. & LINDGARDE, F. The effect of psychosocial stress and risk factors for ischaemic heart disease on the plasma fibrinogen concentration. J Intern Med.1993Jul; 234(1): 45-51.

MATTSON, R. H. Emotional effects on seizure occurrence. Adv Neurol, 1991, 55: 453-60.

MATYS, T. et al. Tissue plasminogen activator promotes the effects of corticotropin-releasing factor on the amygdala and anxiety-like behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Nov 16; 101(46): 16345-50.

MAUNSELL, E. et al. Stressful life events and survival after breast cancer. Psychosom Med. 2001 Mar-Apr; 63(2): 306-15.

MAY, M. et al. Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly Study. Stroke. 2002 Jan; 33(1): 7-12.

MAYER, E.A. et al. V. Stress and irritable bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 Apr; 280(4): G519-24.

MAZZETTI, M. et al. Psoriasis, stress and psychiatry: psychodynamic characteristics of stressors. Acta Derm Venereol Supll (Stochk), 1994, 186: 62-4.

MAZZOTTA, G. et al. Study of pressure pain and cellular concentration of neurotransmitters related to nociception in episodic tension-type headache patients. Headache, 1997 Oct, 37: 9, 565-71.

MAZZUERO, G. et al. Influence of mental stress on ventricular pump function in postinfarction patients. An invasive hemodynamic investigation. Circulation, 1991 Apr, 83: 4 Suppl, II145-54.

McCAIN, N.L. et al. The influence of stress management training in HIV disease. Nurs Res, 1996 Jul, 45: 4, 246-53.

McCANN, B.S. et al. Acute psychological stress and epinephrine infusion in normolipidemic and hyperlipidemic men: effects on plasma lipid and apoprotein concentration. Psychosom Med, 1995 Mar, 57: 2, 165-76.

McCANN, B.S. et al. Plasma lipid concentrations during episodic occupational stress. Ann Bahav Med, 1999 Spr, 21: 2, 103-10.

McCARROLL, J.E. et al. Posttraumatic stress disorder in U.S. Army Vietnam veterans who served in the Persian Gulf War. J Nerv Ment Dis. 1997 Nov; 185(11): 682-5.

McCARTAN, B.E. et al. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med, 1996 Aug, 25: 7, 357-9.

McCARTY, M.F. High-dose pyridoxine as an "anti-stress" strategy. Med Hypotheses, 2000 May, 54: 5, 803-7.

McCUBBIN, J.A. et al. Endogenous opioids inhibit ambulatory blood pressure during naturally occurring stress. Psychosom Med, 1998 Mar, 60: 2, 227-31.

McDONALD, E.R. et al. Survival in amyotrophic lateral sclerosis. The role of psychological factors. Arch Neurol, 1994 Jan, 51: 1, 17-23.

McDOWELL, I. Homocysteine MTHFR's gene and cardiovascular disease. VI Simposio Internacional sobre Alimentación, Lípidos y Aterosclerosis. Madrid. Mayo, 1998.

McEWEN, B. S. et al. The vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoids in relation to stress. Br J Psychiatry Suppl, 1992 Feb, : 15, 18-23.

McEWEN, B. S. Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus. Mol Psychiatry, 1997 May, 2: 3, 255-62.

McEWEN, B.S. & WINGFIELD, J.C. The concept of allostasis in biology and biomedicine. Horm Behav. 2003 Jan; 43(1): 2-15.

McEWEN, B.S. et al. Stress effects on morphology and function of the hippocampus. Ann N Y Acad Sci, 1997 Jun, 821: 271-84.

McFADDEN, E.R Asma. En Harrison: Principios de Medicina Interna. Braunwald/Esselbacher/ Petersdorf/Wilson/Martin/Fauci. Interamericana/Mc Graw-Hill. Undécima edición (7ª en español). Tomo II. 1989.

McFETRIDGE, J.A. et al.Cardiovascular function during cognitive stress in men before and after coronary artery. Nurs Res, 1997 Jul, 46: 4, 188-194.

McGEE, R. et al. Depression and the development of cancer: a meta-analysis. Soc Sci Med. 1994 Jan; 38(1): 187-92.

McINTOSH, L.J. et al. Glucocorticoids may alter antioxidant enzyme capacity in the brain: baseline studies. Brain Res, 1998 Apr, 791: 1-2, 209-14.

McINTOSH, L.J. et al. Glucocorticoids may alter antioxidant enzyme capacity in the brain: kainic studies. Brain Res, 1998 Apr, 791: 1-2, 215-22.

McKEE, S.A. et al. Sex differences in the effects of stressful life events on changes in smoking status. Addiction. 2003 Jun; 98(6): 847-55.

McQUAID, E.L. et al. Stress and airway resistance in children with asthma. J Psychosom Res. 2000 Oct; 49(4): 239-45.

MEANA, J.J. & GARCIA-SEVILLA, J.A. "Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecol-aminérgicos". En Farmacología Humana. Jesús Florez. 3ª Edición. Masson.Barcelona. 1997.

MEANEY, M.J. et al. Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. Dev Neurosci, 1996, 18: 1-2, 49-72.

MEDDINGS, J.B. & SWAIN, M.G. Environmental stress-induced gastrointestinal permeability is mediated by endogenous glucocorticoids in the rat. Gastroenterology. 2000 Oct; 119(4): 1019-28.

MEDRANO, M..J. Influencia de las variaciones interprovinciales en la ingesta de folatos, B12, B6 y antioxidantes en la mortalidad cardiovascular en España. VI Simposio Internacional sobre Alimentación, Lípidos y Aterosclerosis. Madrid. Mayo, 1998.

MEDVEDEV, A.E . Monoamine oxidase, tribulin, isatin: basic and applied medical aspects. Vestn Ross Akad Med Nauk, 1999, 10, 45-8.

MEDVEDEV, A.E. et al. Monoamine oxidase A-inhibiting components of urinary tribulin: purification and identification. J Neural Transm Park Dis Dement Sect, 1995, 9: 2-3, 225-37.

MEERSON, F.Z. et al. Prevention of functional impairments of cardiac muscle mitochondria in emotional-painful stress. Vopr Med Khim, 1984 Jan-Feb, 30: 1, 119-21.

MEERSON, F.Z. et al. The role of ITP-DAG regulatory cascade in the mechanism of cardioprotective effect of adaptation to estress. Can J Cardiol, 1994 Jan, 10: 1, 137-47.

MEERSON, F.Z. Stress-induced arrythmic disease of the heart-Part Y. Clin Cardiol, 1994 Jul, 17: 7, 362-71.

MEESKE, K.a. et al. Posttraumatic stress, quality of life, and psychological distress in young adult survivors of childhood cancer. Oncol Nurs Forum. 2001 Apr; 28(3): 481-9.

MEGGS, W.J. Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. Environ Health Perspect, 1995 Jan, 103: 1, 54-6..

MEHTA, S.K. et al. Stress-induced subclinical reactivation of varicella zoster virus in astronauts. J Med Virol. 2004 Jan; 72(1): 174-9.

MEIJER, O.C. et al. Corticosterone and serotonergic neurotransmission in the hipocampus: functional implications of central corticosteroid receptor diversity. Crit Rev Neurobiol, 1998, 12: 1-2, 1-20.

MEINDERS, A.E. et al. Leptin. Neth J Med, 1996 Dec, 49: 6, 247-52.

MEISEL, S.R. et al. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli cibilians. Lancet, 1991 Sep, 338: 8768, 660-1.

MELAMED, S. Burnout and risk of cardiovascular: evidence, possible causal paths, and promising research directions. Psychological Bulletin May 2005.

MELAMED, S. et al. Burnout and risk factors for cardiovascular diseases. Behav Med. 1992 Summer; 18(2): 53-60.

MELAMED, S. et al. Chronic burnout, somatic arousal and elevated salivary cortisol levels. J Psychosom Res, 1999 Jun, 46: 6, 591-8.

MELAMED, S. Life stress, emotional reactivity and their relation to plasma lipids in employed women. Stress Medicine, vol. 10: 167-175 (1994).

MELIA, K.R. et al. Hippocampal-dependent learning and experience-dependent activation of the hippocampus are preferentially disrupted by ethanol. Neuroscience, 1996 Sep, 74: 2, 313-22.

MELLMAN, T.A. et al. Sleep events among veterans with cambat-related posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry, 1995 Jan, 152: 1, 110-5.

MELMED, S. & BRAUNSTEIN, G.D. "Trastornos del hipotálamo y la hipófisis anterior". 2105-2108. En Med.icina Interna. Stein J.H.3ªEdición.Tomo4.Salvat Editores.Barcelona.1991.2105-2108.

MELZACK, R. Del umbral a la neuromatriz. Rev. Soc. Esp. Dolor 7: 147-156, 2000.

MENA, M. A. et cols. "Anatomía y bioquímica de los ganglios basales" (I). Jano 14-20, Sept. 1990, vol.XXXIX 918, 50-70.

MENDES DE LEON, C.F. et al. Psychosocial characteristics and recurrent events after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol. 1996 Feb 1; 77(4): 252-5.

MENDOZA, I.; MOLEIRO, F.; MARQUES, J.; RODRÍGUEZ, A. "Hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda hipertensiva, arritmia ventricular y muerte súbita". En Encuentros Cardiológicos. Motero Carrasco J. 1994.

MENSE, S. Neurobiological concepts of fibromyalgia—the possible role of descending spinal tracts. Scand J Rheumatol Suppl. 2000; 113: 24-9.

MENSSEN, A. et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. J Immunol, 1995 Oct, 155: 8, 4078-83.

MERA, T. et al. Prolactin-releasing peptide is a potent mediator of stress responses in the brain through the hypothalamic paraventricular nucleus. Neuroscience. 2006 Aug 25; 141(2): 1069-86.

MERALI, Z. et al. Aversive and appetitive events evoke the release of corticotropin-releasing hormone and bombesine-like peptides at the central nucleus of the amygdala. J Neurosci, 1998 Jun, 18: 12, 4758-66.

MERCADO, A.M. et al. Altered kinetics of IL-1 alpha, IL-1 beta, and KGF-1 gene expression in early wounds of restrained mice. Brain Behav Immun. 2002 Apr; 16(2): 150-62.

MERIN REIG, J. et cols. El estrés laboral: bases teóricas y marco de intervención. Ansiedad y Estrés 1995. 1(2-3), 113-130.

MERINO SÁNCHEZ, J.; GIL, V.; PASCUAL, R.; PÉREZ BARBA, C. "Factores de la hemostasia como indicadores de riesgo de arteriosclerosis o sus complicaciones". En Clínicas Españolas de Medicina Interna I.Factores de riesgo vascular. Sociedad Española de Medicina Interna. ELA. 1993.

MERZ, C.N. & PARDO, Y. Mental versus physical stress, QT prolongation, and the autonomic nervous system. Circulation. 2000 Jun 6; 101(22): E213-4.

MEST, H.J. et al Influence of mental stress on plasma level of prostaglandins, thromboxane B2 and on circulating platelet aggregates in man. Prostaglandins Leukot Med, 1982 Jun, 8: 6, 553-63.

METSÄHONKALA, L. et al. Social environment and headache in 8- to 9 year-old children: a follow-up study. Headache, 1998 Mar, 38: 3, 222-8.

MEYER, D.F. et al. Codependency as a mediator between stressful events and eating disorders. J Clin Psychol, 1997 Feb, 53: 2, 107-16.

MEYER, H. et al. Psychosocial risk factors in vulvovaginal mycosis. A multivariate long-term study. Mycoses, 1998, 41 Suppl 2: 49-53.

MEYER, H. et al. Stress as a cause of chronic recurrent vulvovaginal candidosis and the effectiveness of the conventional antimycotic therapy. Mycoses. 2006 May; 49(3): 202-9.

MI, W. et al. Restraint stress decreases virus-induced pro-inflammatory cytokine mRNA expression during acute Theiler's virus infection. J Neuroimmunol. 2006 Jul 7.

MI, W. et al. Restraint stress facilitates systemic dissemination of Theiler's virus and alters its pathogenecity. Microb Pathog. 2006 Aug 31.

MICHEL, F.B. Psychology of the allergic patient. Allergy, 1994, 49: 18 Suppl, 28-30

MICHEL, H. et al. Stress and the digestive system. Encephale, 1993 Mar, 19 Spec No 1: 157-61.

MICHELSON, D. et al. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. J Clin Endocrinol Metab, 1994 Sep, 79: 3, 848-53.

MICHULTKA, D.M. et al. Stress management and Gilles de la Tourette's syndrome. Biofeedback Self Regul, 1989 Jun, 14: 2, 115-23.

MIDDLEKAUFF, H.R. et al. Impact of acute mental stress on sympathetic nerve activity and regional blood flow in advanced heart failure: implications for "triggering" adverse cardiac events. Circulation, 1997 Sep, 96: 6, 1835-42.

MIGNÉE, C. "Le stress: Biologie - Physiologie". En Santé mentale en millieu de travail. Thème nº 3. XXI Journées Nationales, Rouen 1990.

MIGUEL TOBAL, J.J, & CASADO MORALES, M.I. Técnicas psicológicas para el tratamiento de la hipertensión arterial. Mapfre Medicina, 1996; 7: 119-130.

MIGUEL-TOBAL, J.J. et al. Estrés Postraumático: hacia una integración de aspectos psicológicos y neurobiológicos. Ansiedad y Estrés, 2000, 6(2-3), 255-280.

MIKI, K. et al. Urinary and salivary stress hormone levels while performing arithmetic calculation in a noisy environment. Ind Health, 1998 Jan, 36: 1, 66-9.

MILAD, M, P. et al. Stress and anxiety do not result in pregnancy wastage. Hum Reprod, 1998 Aug, 13: 8, 2296-300.

MILDE, A.M. & MURISON, R. A study of the effects of restraint stress on colitis induced by dextran sulphate sodium in singly housed rats. Integr Physiol Behav Sci.2002Apr-Jun; 37(2): 140-50.

MILLAIRE, A. & DUCLOUX, G. "Anxiété et Cardiologie". En Stress, anxiété et pathologies Médicales. Servant D./Parquet Ph-J. Masson. París . 1995.

MILLÁN NÚÑEZ-CORTÉS, J.; MANGAS ROJAS, A.; LORENZO PEÑUELAS, A. "Hipertiroidismo". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo II. Panamericana. Madrid. 1996.

MILLER, D.B. Where psyche meets soma in asthama. Psychiatric Times. 2002 vol XIX, 1.

MILLER, G.E. & CHEN, E. Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and beta2-adrenergic receptor in children with asthma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Apr 4; 103(14): 5496-501.

MILLER, G.E. et al. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. Health Psychol. 2002 Nov; 21(6): 531-41.

MILLER, G.E. et al. Pathways linking major depression and immunity in ambulatory female patients. Psychosom Med. 1999 Nov-Dec; 61(6): 850-60.

MILLER, G.E. et al. Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: when is the critical period for stress, and how does it get inside the body? Psychosom Med. 2004 Mar-Apr; 66(2): 215-23.

MILLER, H.C. et al. Stress prostatitis. Urology, 1988 Dec, 32: 6, 507-10.

MILLER, L.E. et al. The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages. FASEB J. 2000 Oct; 14(13): 2097-107.

MILLER, S.B. et al. Hostility, sodium consumption, and cardiovascular response to interpersonal stress. Psychosom Med, 1998 Jan, 60: 1, 71-7.

MILLER, S.C. et al. Effects of psychological stress on joint inflammation and adrenal function during induction of arthritis in the Lewis rat. Neuroimmunomodulation, 1995 Nov, 2: 6, 329-38.

MILLER, T.A. et al. Stress erosive gastritis. Curr Probl Surg, July 1991, 459-509.

MILLS, J. & DRUTZ, D.J. "Mecanismos de inmunidad contra tumores". En Inmunología Básica y Clínica. El Manual Moderno. México. 1993.

MILLS, P.J. et al. Menstrual cycle effects on catecholamine and cardiovascular responses to acute stress in black but not white normotensive women. Hypertension, 1996 Apr, 27: 4, 962-7.

MILLS, P.J. et al. The effects of acute psychologic stress on cellular adhesion molecules. J Psychosom Res, 1996 Jul, 41: 1, 49-53.

MILLS, P.J. et al. Vulnerable caregivers of Alzheimer disease patients have a deficit in beta 2–adrenergic receptor sensitivity and density. Am J Geriatr Psychiatry. 2004 May-Jun; 12(3): 28-6.

MIN, Y.G et al. Effects of free radicals on ciliary movement in the human nasal epithelial cells. Auris Nasus Larynx, 1999 Apr, 26 : 2, 159-63.

MINAMI, M. et al. Pressor hyperreactivity to mental and hand-grip stresses in patients with hypercholesterolemia. J Hypertens, 1999 Feb, 17: 2, 185-92.

MING, E.E. et al. Cardiovascular reactivity to work stress predicts subsequent onset of hypertension: the Air Traffic Controller Health Change Study. Psychosom Med. 2004 Jul-Aug; 66(4): 459-65.

MINGOTE, J.C. et al. Tratamiento integrado del Trastorno de Estrés Postraumático. Revista de Psicoanálisis. Nº 8, Julio 2001.

MINOWA, K. et al. Nicotine attenuates stress-induced changes in plasma amino acid concentrations and locomotor activity in rats. Brain Res Bull, 2000 Jun, 51: 1, 83-8.

MIRALLES PARDO, F. "Neurofisiología del dolor". En Dolor Agudo y Crónico. Actitudes Terapéuticas. Lab. Liade. 1990.

MIRIC, D. et al. The impact of meteorological factors on the onset of myocardial infarction in the coastal region of middle Dalmatia. G Ital Cardiol, 1993 Jul, 23: 7, 655-60.

MIRIC, D. et al. Triggers of acute myocardial infarction regarding its site. Int J Cardiol, 1997 Jun, 60: 1, 67-71.

MISERY, L. Langherans cells in the neuro-immuno-cutaneous system. J Neuroimmunol, 1998 Aug, 89: 1-2, 83-7.

MISERY, L. Neuro-immuno-cutaneous system (NICS). Pathol Biol (París), 1996 Dec, 44: 10, 867-74.

MISSOV, E. et al. Cytokyne inhibitors in patients with heart failure and impaired functional capacity. Jpn Circ J, 1997 Sep, 61: 9, 749-54.

MITCHELL, S.L. et al. Interaction of stress, smoking, and dietary restraint in women. Physiol Behav, 1998 Apr, 64: 1, 103-9.

MIYAHARA, T. et al. Morphological study of pancreatic endocrine in an experimental chronic pancreatitis with diabetes induced by stress and cerulein. Ultrastrut Pathol, 1999 May, 23: 3, 171-80.

MIZOKAMI, T. et al. Stress and thyroid autoimmunity. Thyroid. 2004 Dec; 14(12): 1047-55.

MIZUNAGA, M. et al. A case of psychological non-neuropathic bladder successfully diagnosed by continuous monitoring of detrusor pressure. Nippon Hinyokika Gakki Zasshi, 1995Feb, 86: 2, 337-40.

MIZUNO, Y. et al. Neurochemical and neurogenetic correlates of Parkinson's disease. J Neurochem, 1998 Sep, 71: 3, 893-902.

MOAN, A. et al. Metabolic and adrenergic characteristics of young men with insulin resistance. Blood Press Suppl, 1996, 1: 30-7.

MOBERG, E. et al. Acute mental stress impairs insulin sensitivity in IDDM patients. Diabetologia, 1994 Mar, 37: 3, 247-51.

MOCCHEGIANI, E. et al. Melatonin administration in tumor-bearing (intact and pinealectomized) i relation to stress, zinc, thymulin and IL-2. Int J Immunopharmacol, 1999 Jan, 21: 1, 27-46.

MOHR, D.C. et al. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a metaanalysis. BMJ. 2004 Mar 27; 328(7442): 731. Epub 2004 Mar 19.

MOHR, D.C. et al. Moderating effects of coping on the relationship between stress and the development of new brain lesions in multiple sclerosis. Psychosom Med. 2002 Sep-Oct; 64(5): 803-9.

MOHR, D.C. et al. Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. Neurology. 2000 Jul 12; 55(1): 55-61.

MOLINA AGUILAR, P et al. La "autopsia blanca". Rev Esp Patol 2004; vol 37, nº 1: 23-34.

MOLINA HOLGADO, E. et al. Theiler's virus encephalomyelitis infection as a model for multiple sclerosis: cytokines and pathogenic mechanisms. Rev Neurol. 2002 Nov 16-30; 35(10): 973-8.

MOLINERO DE MIGUEL, E.; SALCEDO ARRUTI, A.; ARZUBIAGA BILBAO, J.; SAGASTAGOITIA, J.D.; IRIARTE EZKURDIA, M.M. "Isquemia miocárdica silente. Estado actual. Realidades e incertidumbres". En Libro del Año en Cardiología. 1992. Saned. Barcelona, 1993.

MOLINOFF, P.B. "Transmisión sináptica: aminas biógenas". En Bases Biológicas de la función normal y patológica del cerebro. Frazer A./Molinoff P.B./Winokur A. Espaxs. Barcelona. 1996.

MOLIS, T.M. et al. Melatonin modulation of estrogen-regulated proteins, growth factors, and proto-oncogenes in human breast cáncer. J Pineal Res, 1995 Mar, 18: 2, 93-103.

MOLLER, J. et al. Work related stressful life events and the risk of myocardial infarction. Case-control and case-crossover analyses within the Stockholm heart epidemiology programme (SHEEP). J Epidemiol Community Health. 2005 Jan; 59(1): 23-30.

MONDER, C. et al. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase alleviates glucocorticoid-mediated inhibition of steroidogenesis in rat Leydig cells. Endocrinology. 1994 Mar; 134(3): 1199-204.

MONDER, C. et al. Reciprocal changes in plasma corticosterone and testosterone in stressed male rats maintained in a visible burrow system: evidence for a mediating role of testicular 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. Endocrinology. 1994 Mar; 134(3): 1193-8.

MÖNNIKES, H. et al. CRF in the paraventricular nucleus mediates gastric and colonic motor response to restraint stress. Am J Physiol, 1992 Jan, 262: 1 Pt 1, G137-43.

MONNIKES, H. et al. Role of stress in functional gastrointestinal disorders. Evidence for stress-induced alterations in gastrointestinal motility and sensitivity. Dig Dis. 2001; 19(3): 201-11.

MONTAUK, S. L. et al. Opportunistic infections and psychosocial stress in HIV. Am Fam Physician, 1997 Jul, 56: 1, 87-96.

MONTAZERI, A, et al. The role of depression in the development of breast cancer: analysis of registry data from a single institute. Asian Pac J Cancer Prev. 2004 Jul-Sep; 5(3): 316-9.

MONTEIRO DA SILVA, A.M. et al. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. J Clin Periodontol 1996 Aug; 23 (8): 789-94.

MONTI, D.A. et al. Personality assessment of patients with complex regional pain syndrome type I. Clin J Pain, 1998 Dec, 14: 4, 295-302.

MONTIEL, G.C. et al. Functional obstruction of the upper airway. Medicina (B Aires), 1994, 54: 5 Pt 1, 423-6.

MONZANI, D. et al. Life events and benign paroxysmal positional vertigo: A case-controlled study. Acta Otolaryngol. 2006 Sep; 126(9): 987-92.

MOORE, L. et al. Psychological stress and incidence of ischaemic heart disease. Int J Epidemiol, 1999 Aug, 28: 4, 652-8.

MOORE, P.M. et al. Non-epileptic attack disorder: a psychological perspective. Seizure, 1997 Dec, 6: 6, 429-34.

MOOY, J.M. et al. Major stressful life events in relation to prevalence of undetected type 2 diabetes: the Hoorn Study. Diabetes Care. 2000 Feb; 23(2): 197-201.

MORA, F.; MORENO, E.; TOMAS-RIDOCCI, M.; MÍNGUEZ, M.; IBOR, P.; BENAGES, A.; AÑÓN, R.; BIXQUERT, M. "Fisiología motora gástrica". En Patología Motora Digestiva. Tomas-Ridocci, M. Ediciones CEA (Grupo Jarpyo Editores). Madrid. 1992.

MORAG, M. et al. Psychological variables as predictors of rubella antibody titers and fatigue – a prospective, double blind study. J Psychiatr Res. 1999 Sep-Oct; 33(5): 389-95.

MORCILLO, E., CORTIJO, J. "Mediadores celulares III. Angiotensina, citocinas y otros mediadores peptídicos". En Farmacología Humana. Jesús Flórez. 3ª Edición. Masson. Barcelona. 1997.

MORENO KOCH, C. "Stress laboral y estado inmunológico". En Simposium: Cáncer Laboral: Factores de riesgo y evaluación. I.N.S.H.T/Fundación Científica de la A.E.C.C. Madrid. 1991.

MORENO MARTÍNEZ, J.M. "Bases anatomofisiológicas y etiopatogénicas de las cefaleas. Su clasificación". En Cefaleas. Aspectos clínicos y terapeúticos. Moreno Martínez/Esfarm.1987.

MORENO, E.; MÍNGUEZ, M.; MORA, F.; TOMAS-RIDOCCI, M.; BENAGES, A. "Fisiopatología de la función motora del colon". En Patología Motora Digestiva. Tomas-Ridocci, M. Ediciones CEA (Grupo Jarpyo Editores). Madrid. 1992.

MORENO, E.; MÍNGUEZ, M.; MORA, F.; TOMAS-RIDOCCI, M.; BENAGES, A. "Síndrome del intestino irritable". En Patología Motora Digestiva. Tomas-Ridocci, M. Ediciones CEA (Grupo Jarpyo Editores). Madrid. 1992.

MORGADO BERNAL, I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria. CIC (Cuadernos de Información y Comunicación). 2005, 10, 221-233.

MORGAN, C.A. 3rd et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. Arch Gen Psychiatry. 2004 Aug; 61(8): 819-25.

MORGAN, C.A. et al. Exaggerated acoustic startle reflex in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry. 1996 Jan; 153(1): 64-8.

MORI, E. et al. Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry, 1999 feb, 156: 2, 216-22.

MORILLO, E. & GARDNER, L.L. Activation of latent Graves'disease in children. Review of possible psychosomatic mechanism. Clin Pediatr (Phila). 1980 Mar; 19(3): 160-3.

MORO SERRANO, C. et al. Arritmias cardíacas. Medicine, Marzo 2001. vol39, 39, 2045-2054.

MORRISON, D.P. Occupational stress in migraine-is weekend headache a myth or reality? Cephalalgia, 1990 Aug, 10: 4, 189-193.

MORRISON, L.D. & KISH, S.J. Brain polyamine levels are altered in Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 1995 Sep 1; 197(1): 5-8.

MORRONE, A. et al. Catecholamines and vitiligo. Pigment Cell Res, 1992 Mar, 5: 2, 65-9.

MORSE, S.A. et al. Isn't this just bedtime snacking? The potential adverse effects of night-eating symptoms on treatment adherence and outcomes in patients with diabetes. Diabetes Care. 2006 Aug; 29(8): 1800-4.

MORTON, K.D. et al. Serotonin and stress-induced increases in renin secretion are not blocked by sympathectomy/adrenal medullectomy but are blocked by beta antagonists. Brain res, 1995 Nov, 698: 1-2, 185-92.

MOSELEY, P.L. Heat shock proteins and the inflammatory response. Ann N Y Acad Sci, 1998 Sep 29, 856: 206-13.

MOSER , DK. & DRACUP, K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? Psychosom Med. 1996 Sep-Oct; 58(5): 395-401.

MOSKOWITZ, J.T. Positive affect predicts lower risk of AIDS mortality. Psychosom Med. 2003 Jul-Aug; 65(4): 620-6.

MOSS, M.E. et al. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. J Periodontol, 1996 Oct, 67: 10 Suppl, 1060-9.

MOSS, M.H. Is psychological stress triggering your patient's asthma symtoms? What evidence is there that psychological stress can trigger an asthma exacerbation?- Clinical consultation: answers to readers's questions. Journal of Respiratory Diseases. Oct. 2003.

MOTLES WAISBERG, E. & GÓMEZ GALERA, A. Fisiopatología del Sistema Nervioso. Mediterráneo. Santiago de Chile. 1993.

MOUL, J.W. Prostatitis. Sorting out the different causes. Postgrad Med, 1993 Oct, 94: 5, 191-4.

MOUNTZ, J.M. et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. Arthritis Rheum. 1995 Jul; 38(7): 926-38.

MOURADIAN, L.; POCHMALICKI, M. Burn-out syndrom: réalité ou mode d'expresión? Ann.Méd.Psychol., 1992, 150, nº 4-5.

MOUTSOPOULOS, H.M. "Enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo ¿una enfermedad o muchas?". En Reumatología Hoy. Asensi E/Barceló P. Ed. Mayo. Barcelona.1994.

MOYA-ALBIOL, L & SALVADOR, A. Empleo de estresores psicológicos de laboratorio en el estudio de la respuesta psicofisiológica al estrés. Anales de Psicología 2001, vol. 17, nº 1 (junio), 69-81.

MOZZANICA, N. et al. Plasma alpha-melanocyte-stimulating hormone, beta-endorphin, met-enkephalin, and natural killer cell activity in vitiligo. J Am Acad Dermatol, 1992 May, 26: 5 Pt 1, 693-700.

MUELA, J.A & GODOY, J.F. El estrés crónico en la esquizofrenia: la emoción expresada. R.E.M.E. vol 4 nº 7. Mayo 2001.

MÜGGE, A. The role of reactive oxygen species in atherosclerosis. Z Kardiol, 1998 Nov, 87: 11, 851-64.

MUIZZUDDIN, N. et al. Impact of stress of marital dissolution on skin barrier recovery: tape stripping and measurement of trans-epidermal water loss (TEWL). Skin Res Technol. 2003 Feb; 9(1): 34-8.

MULDOON, M.F. et al. Acute cholesterol responses to mental stress and change in posture. Arch Intern Med. 1992 Apr; 152(4): 775-80.

MULDOON, M.F. et al. Effects of acute psychological stress on serum lipid levels, hemoconcentration, and blood viscosity. Arch Intern Med, 1995 Mar, 155: 6, 615-20.

MÜLLER, L. & KRISTENSEN, T.S. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. Arterioscler Thromb, 1991 Mar, 11: 2, 344-50.

MÜLLER, N. et al. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1998 Jan, 22: 1, 1-33.

MÜLLER, N. Role of the cytokine network in the CNS and psychiatric disorders. Nervenarzt, 1997 Jan, 68: 1, 11-20.

MÚLLER, P. Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. Chem Biol interact, 1996 Sep, 102: 1, 17-36.

MULTANI, A.S. et al. Telomere dynamics, aging, and cancer : study of human syndromes characteristics of premature aging. Journal of anti-aging medicine. Sep 2002, vol 5, nº 3: 271-281.

MUNAKATA, M. et al. Type A behavior is associated with an increased risk of left ventricular hypertrophy in male patients with essential hypertension. H Hypertens, 1999 Jan, 17: 1, 115-20.

MUNTANER, C. et al. Work organization and atherosclerosis: findings from the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities. Am J Prev Med, 1998 Jan, 14: 1, 9-18.

MUR, E. et al. Coping with stress and rheumatoid factor – a comparative study. Z Rheumatol, 1995 Sep, 54: 5, 319-23.

MURAOKA, M. et al. Psychogenic vomiting: the relation between patterns of vomiting and psychiatric diagnoses. Gut 1990 May; 31 (5): 526-8.

MUSTONEN, P. et al. Physical exertion induces thrombin formation and fibrin degradation in patients with peripheral atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998 Feb, 18: 2, 244-9.

myelitis in Lewis and DA rats. Int J Neurosci, 1994 Sep, 78: 1-2, 135-43.

NACHER, J. et al. Chronic restraint stress and chronic corticosterone treatment modulate differentially the expression of molecules related to structural plasticity in the adult rat piriform cortex. Neuroscience. 2004; 126(2): 503-9.

NADAOKA, T. et al. Headache and stress in a group of nurses and government administrator in Japan. Headache, 1997 Jun, 37: 6, 386-91.

NAESH, O. et al. Platelet activation in mental stress. Clin Physiol. 1993 May; 13(3): 299-307.

NAGABHUSHAN, M. et al. Aberrant nuclear expression of AP-1 and NFkappaB in lymphocytes of women stressed by the experience of breast biopsy. Brain Behav Immun. 2001 Mar; 15(1): 78-84.

NAGANO, J. et al. Psychosocial stress, personality, and the severity of chronic hepatitis C. Psychosomatics. 2004 Mar-Apr; 45(2): 100-6.

NAGARKAR, A.N. et al. Psychological findings in benign paroxysmal positional vertigo and psychogenic vertigo. J Otolaryngol. 2000 Jun; 29(3): 154-8.

NAHIT, E.S. et al. The influence of work related psychosocial factors and psychological distress on regional musculoskeletal pain: a study of newly employed workers. J Rheumatol. 2001 Jun; 28(6): 1378-84.

NAJAVITS, L.M. et al. The link between substance abuse and posttraumatic stress disorder in women. A reserach review. Am J Addict, 1997 Fal, 6: 4, 273-83.

NAJEM, G. R. et al. Stressful life events and risk of symtomatic kidney stones. Int J Epidemiol, 1997 Oct, 26: 5, 1017-23.

NAKAMURA, M. et al. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. Br J Dermatol. 2003 Oct; 149(4): 718-30.

NAKANO, T. et al Relationship between distressing cancer-related recollections and hippocampal volume in cancer survivors. Am J Psychiatry. 2002 Dec; 159(12): 2087-93.

NAKAO, M. et al. Clinical effects of blood pressure biofeedback treatment on hypertension by auto-shaping. Psychosom Med, 1997 May, 59: 3, 331-8.

NAKATA, A. et al. Decrease of suppresor-inducer (CD4+CD45RA) T lymphocytes and increase of serum immunoglobulin G due to perceived job stress in Japanese nuclear electric power plant workers. J Occup Environ Med, 2000 Feb, 42: 2, 143-50.

NALDI, L. et al. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. J Am Acad Dermatol. 2001 Mar; 44(3): 433-8.

NALIDOFF, B.D. et al. The effect of life stress on symptoms of heartburn. Psychosom Med. 2004 May-Jun; 66(3): 426-34.

NANSEL, T.R. et al. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. Am J Obstet Gynecol. 2006 Feb; 194(2): 381-6.

NARCENARO, M. et al. Rheumatoid arthritis, personality, stress response style, and coping with illness. A preliminary survey. Ann N Y Acad Sci, 1999 Jun, 876: 419-25.

NARDUCCI, F. et al. Increased colonic motility during exposure to a stressful situation. Dig Dis Sci, 1985 Jan, 30: 1, 40-4.

NATER, U.M. et al. Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. Int J Psychophysiol. 2005 Mar; 55(3): 333-42.

NATER, U.M. et al. Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity-associations with adrenergic activity. Psychoneuroendocrinology. 2006 Jan; 31(1): 49-58.

NAUKKARINEN, A. et al. Mast cell tryptase and chymase are potential regulators of neurogenic inflammation in psoriatic skin. Int J Dermatol, 1994 May, 33: 5, 361-6.

NAUKKARINEN, A. et al. Quantitative analysis of contact sites between mast cells and sensory nerves in cutaneous psoriasis and lichen planus based on a histochemical double staining technique. Arch Dermatol Res, 1991, 283: 7, 433-7.

NAUMENKO, E.V. & MASLOVA, L.N. Stress in early ontogenesis and reactivity of hypothalamo-pituitary-adrenal system in adult rats. Endocrinol Exp, 1985 Sep, 19: 3, 171-8.

NEDIC, O et al. Job stress and cardiovascular diseases with health workers.Med Pregl2001 Sep-Oct; 54(9-10): 423-31.

NEECK, G. et al. Hormonal pertubations in fibromyalgia syndrome. Ann N Y Acad Sci, 1999 Jun, 876: 325-38; discussion 339.

NEECK, G. et al. Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of chronic stress? Baillieres Clin Rheumatol, 1994 Nov, 8: 4, 763-75.

NEECK, G. Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. Ageing Res Rev. 2002 Apr; 1(2): 243-55.

NELSON, C.A.; CARVER, L.J. The effects of stress and trauma on brain and memory: a view from developmental cognitive neuroscience. Dev Psychopathol, 1998 Fal, 10: 4, 793-809.

NELSON, D.A.; DAVEY, F.R. "Trastornos eritrocitarios". En Diagnóstico y Tratamientos Clínicos por el Laboratorio. J.Bernard Henry. Ed. Científicas y Técnicas. 9ª Edición (esp.). Barcelona. 1993.

NELSON, R.J. et al. Melatonin mediates seasonal adjustments in immune function. Reprod Nutr Dev, 1999 May, 39: 3, 383-98.

NEMEC. J. et al. Catecholamine-provoked microvoltage T wave alternans in genotyped long QT syndrome. Pacing Clin Electrophysiol. 2003 Aug; 26(8): 1660-7.

NERI, B. et al. Melatonin as biological response modifier in cáncer patients. Anticáncer Res, 1998 Mar, 18: 2B, 1329-32.

NETTERSTROM, B. & KRISTENSEN, T.S. Psychosocial factors at work and ischemic heart disease. Ugeskr Laeger. 2005 Nov 14; 167(46): 4348-55.

NETTERSTROM, B. et al. Job strain and cardiovascular risk factors: a cross sectional study of employed Danish men and women. Br J Ind Med. 1991 Oct; 48(10): 684-9.

NETTERSTROM, B. et al. Work load and cardiovascular risk factors. A cross-sectional study of employed Danish men and women. Ugeskr Laeger. 1993 Apr 19; 155(16): 1206-10.

NEUFELD, M.Y. et al. Stress and epilepsy: the Gulf war experience. Seizure, 1994 Jun, 3: 2, 135-9.

NEUGEBAUER, R. et al. Association of stressful life events with chromosomally normal spontaneous abortion. Am J Epidemiol, 1996 Mar, 143: 6, 588-96.

NEUMANN, I.D. et al. Attenuated neuroendocrine responses to emotional and physical stressors in pregnant rats involve adenohypophysial changes. J Physiol (Lond), 1998 Apr, 508 (Pt 1): 289-300.

NEUNTEUFL, T. et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. Atherosclerosis. 1997 Feb 28; 129(1): 111-8.

NEUSER, J. & KNOOP, T. Sudden idiopathic hearing loss: psychopathology and antecedent stressful life-events. Br J Med Psychol. 1986 Sep; 59 (Pt 3): 245-51.

NEWCOMER, J.W. et al. Dose-dependent cortisol-induced increases in plasma leptin concentration in healthy humans. Arch Gen Psychiatry, 1998 Nov, 55: 11, 995-1000.

NEWCOMER, JW et al. Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. Arch Gen psychiatry, 1999 Jun, 56: 6, 527-33.

NIAURA, R. Lipid and lipoprotein responses to episodic occupational and academic stress. Arch Intern Med. 1991 Nov; 151(11): 2172-9.

NICZYPORUK TUREK A. Factors contributing to so-called idiopatic headaches. Neurol Neurochir Pol, 1997 Sep, 31: 5, 895-904.

NIE, Z. et al. Ethanol augments GABAergic transmission in the central amygdala via CRF1 receptors. Science. 2004 Mar 5; 303(5663): 1512-4.

NIEDHAMMER I et al. Psychosocial factors at work and cardiovascular diseases: contribution of the Effort-Reward Imbalance model. Rev Epidemiol Sante Publique, 1998 Nov, 46: 5, 398-410.

NIEDHAMMER, I. et al. Psychosocial work environment and cardiovascular risk factors in an occupational cohort in France. J Epidemiol Community Health. 1998 Feb; 52(2): 93-100.

NIELSEN, B.M. et al. Altered balance in the autonomic nervous system in schizophrenic patients. Clin Physiol, 1988 Apr, 8: 2, 193-9.

NIELSEN, N.R. et al. Self reported stress and risk of breast cancer: prospective cohort study. BMJ. 2005 Sep 10; 331(7516): 548. Epub 2005 Aug 15.

NIEMI, S.M. et al. Neck and shoulder symptoms of high school students and associated psychosocial factors. J Adolesc Health, 1997 Mar, 20: 3, 238-42.

NIIMI, M. & MURAO, K. Neuropeptide W as a stress mediator in the hypothalamus. Endocrine. 2005 Jun; 27(1): 51-4.

NIMBY, G.T. et al. Maternal distress and congenital malformations: do mothers of malformed fetuses have more problems ? J Psychiatr Res. 1999 Jul-Aug ; 33(4): 291-301.

NISHIMURA, S. Work and Ischemic Heart Disease. JMAJ, May 2004, vol 47, 5, 216-221.

NISIPEANU, P. & KORCZYN A.D. "Psychological stress and Multiple Sclerosis". En Stress, the Immune system and Psychiatry. B.E. Leonard/K. Miller. Wiley.1995.

NISIPEANU, P. & KORCZYN, A.D. Psychological stress as risk factor for exacerbations in múltiple sclerosis. Neurology 1993 Jul; 43 (7): 1311-2.

NOEL, E.N. et al. Changes in substance use during time of stress: college students the week before exams. J Drug Educ, 1997, 27: 4, 363-72.

NOGUEIRA, P.J. et al. Chronic mild prenatal stress exacerbates the allergen-induced airway inflammation in rats. Mediators Inflamm, 1999, 8: 2, 119-22.

NOLL, G. et al. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. Circulation. 1996 Mar 1; 93(5): 866-9.

NONDONFAZ, N. et al. Psychosocial environment and premature birth. Rev Med Liege, 1998 Mar, 53: 3, 131-7.

NORBERG, M. et al. Work stress and low emotional support is associated with increased risk of future type 2 diabetes in women. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Oct 9.

NORDSTROM, C.K. et al. Work-related stress and early atherosclerosis. Epidemiology. 2001 Mar; 12(2): 180-5.

NORIEGA RANGEL, J et al. Nuevos conceptos en la patogénesis y tratamiento de la endometriosis asociada a dolor. Med Unab. Vol.6 nº 16. Mayo de 2003.

NORTH, K.N. et al. Pseudoseizures caused by hyperventilation resembling absence epilepsy. J Child Neurol, 1990 Oct, 5: 4, 288-94.

NOSAKA, S. Modifications of arterial baroreflexes: obligatory roles in cardiovascular regulation in stress and poststress recovery. Jpn J Physiol, 1996 Aug, 46: 4, 271-88.

NOTO, R.A. et al. Reversal of an abnormal free fatty acid response to emotional stress in a diabetic adolescent using a portable insulin-infusion pump. J Adolesc Health Care, 1989 Mar, 10: 2, 160-4.

NOVAS, M.L. et al. Increase of peripheral type benzodiazepine binding sites in kidney and olfactory bulb in acutely stressed rats. Eur J Pharmacol. 1987 Mar 17; 135(2): 243-6.

NOWAK, M. et al. Serum cytokines in patients with ovarian cancer and benign ovarian cysts. Ginekol Pol. 2001 Dec; 72(12A): 1444-8.

NOWAKOWSKA, E. Reversal of stress-induced memory changes by moclobemide: the role of neurotransmitters. Pol J Pharmacol. 2001 May-Jun; 53(3): 227-33.

NUDMAMUD, S. et al. Stress, anxiety and peripheral benzodiazepine receptor mRNA levels in human lymphocytes. Life Sci. 2000 Sep 22; 67(18): 2221-31.

NYUI, N. et al. 'Tako-Tsubo' transient ventricular dysfunction: a case report. Jpn Circ J. 2000 Sep; 64(9): 715-9.

O'TOOLE, S.M. et al. Plasma neopterin in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. Psychiatry Res, 1998 Jun 2, 79: 1, 21-9.

OBATA, T. Immobilization stress increases endogenous monoamine oxidase (MAO) inhibitor in rat liver. Bioelectrochemistry. 2006 Apr 21.

OBEN, J.A. et al. Sympathetic nervous system inhibition increases hepatic progenitors and reduces liver injury. Hepatology. 2003 Sep; 38(3): 664-73.

OBERMAN, A.; KREISBERG, R.A.; HENKIN, Y. Fundamentos y manejo de los trastornos lipídicos. Wawerly Hispánica. 1993.

OCHOA ROJAS, M. et al. Poliaminas en la inmunosupresión. Rev. Med. 2002; 40(1): 77-83.

OCHOTNY, R. et al. Effect of psychological stress on the development of arrhythmia in patients with acute myocardial infarction. Wiad Lek, 1989 Feb, 42: 4, 201-4.

OCHSENDORF, F.R. et al. Glutathione in spermatozoa and seminal plasma of infertile men. Hum Reprod. 1998 Feb; 13(2): 353-9.

O'CONNOR, D.J. et al. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis : from molecule to melancolia. QJMed 2000; 93: 323-333.

OCONNOR, M.E. et al. Relaxation training and breast milk secretory IgA. Arch Pediatr Adolesc Med, 1998 Nov, 152: 11, 1065-70.

O'CONNOR, T.M. et al. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. QJM. 2000 Jun; 93(6): 323-33.

OGAWA, K. et al. Increased acute myocardial infarction mortality following the 1995 Great Hanshin-Awaji earthquake in Japan. Int J Epidemiol. 2000 Jun; 29(3): 449-55.

OH, T.Y. et al. Synergism of Helicobacter pylori infection and stress on the augmentation of gastric mucosal damage and its prevention with alpha-tocopherol. Free Radic Biol Med. 2005 Jun 1; 38(11): 1447-57.

OHIRA, H. et al. The type A behavior pattern and immune reactivity to brief stress: change of volume of secretory immunoglobulin A in saliva. Percept Mot Skills, 1999 Oct, 89: 2, 423-30.

OHIRA, T. et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among japanese.Stroke. 2001 Apr; 32(4): 903-8.

OHKAWA, T. et al. The effect of an acute maternal stress on beta-endorphin and growth hormone releasing factor in the rat fetus. Exp Clin Endocrinol, 1998 Mar, 91: 1, 35-42.

OHMORI, T. et al. Context-dependent sensitization: reconsideration and a hypothesis. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi, 1997 Apr, 17: 2, 61-8.

OJO AMAIZE, E.A. et al. Decreased natural killer cell activity is associated with severity of chronic fatigue immune dysfunction syndrome. Clin infect Dis, 1994 Jan, 18 Suppl 1: S157-9.

OKADA, M. et al. Denervation of the cervical sympathetic nerve inhibited the splenic natural killer cell activity by modulation of the splenic sympathetic nerve activities in rats. Masui, 1999 Jul, 48: 7, 787-90.

OKANO, Y. et al. Effect of mental stress on hemodynamics and left ventricular diastolic function in patients with ischemic heart disease. Jpn Circ J, 1998 Mar, 62: 3, 173-7.

OKESON, J. P. Oclusión y afecciones temporomandibulares. Ed. Mosby/Doyma Libros. Edición en español. Madrid. 1995.

OKUDAIRA, M. Karoshi (Death from Overwork) from a Medical Point of View. JMAJ, May 2004, vol 47, 5, 205-210.

OKUN, F. et al. Increase in central and peripheral benzodiazepine receptors following surgery. Brain Res. 1988 Aug 16; 458(1): 31-6.

OLDEN, K.W. "Stress and the Gastrointestinal Tract". En Handbook of Stress Medicine: an organ system approach. Hubbard JR/Workman EA. CRC Press LLC. 1998.

O'LEARY, C.J. et al. Perceived stress, stress attributions and psychological distress in psoriasis. J Psychosom Res. 2004 Nov; 57(5): 465-71.

OLGART HOGLUND, C. et al. Nerve growth factor levels and localisation in human asthmatic bronchi. Eur Respir J. 2002 Nov; 20(5): 1110-6.

OLIVÁN PALACIOS, B. & CHARRO SALGADO, A.L. Interrelaciones hipotálamo-hipofisarias. Enfermedades del hipotálamo. En Medicina Interna. Díaz Rubio M/Espinós D. Panamericana 1996. Tomo II. 2282-2290.

OLIVÁN, J. "Prevalencia de hipertensión arterial e hiperlipoproteinemia como factores de riesgo asociados". En Encuentros Cardiológicos. Motero Carrasco J. 1994.

OLIVÉ PÉREZ, A. Rinitis alérgica. Tomo I. Ed. JIMS. Barcelona. 1992.

OLIVE, M.F. et al. A role for corticotropin releasing factor (CRF) in ethanol consumption, sensitivity, and reward as revealed by CRF-deficient mice. Psychopharmacology (Berl). 2003 Jan; 165(2): 181-7.

OLIVENZA, R. et al. Chronic stress induces the expression of inducible nitric oxide synthase in rat brain cortex. J Neurochem. 2000 Feb; 74(2): 785-91.

OLIVIERO, A. et al. Evaluación no invasiva en vivo de los circuitos corticales en la narcolepsia humana: estudio con técnica de estimulación magnética transcraneal. XLII Reunión Anual de la SENFC. Rev. Neurol. 2004; 39(11): 1074-1091.

OLKHA, R.P. et al. Effect of propanolon on hemodynamic manifestations of emotional stress of different types in patients with arterial hypertension. Kardiologiia, 1988 Mar, 28: 3, 19-24.

OLLONEN, P. et al. Stressful and adverse life experiences in patients with breast symptoms; a prospective case-control study in Kuopio, Finland. Anticancer Res. 2005 Jan-Feb; 25(1B): 531-6.

OLSEN, N. J. et al. Skeletal muscle abnormalities in patients with fibromyalgia. Am J Med Sci, 1998 Jun, 315: 6, 351-8.

OLUBADEWO, J.O. et al. The effects of stress on lipoproteins and catecholamines in rats. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 1994 Dec, 40: 8, 1201-6.

O'MALLEY, P.G. et al. Lack of correlation between psychological factors and subclinical coronary artery disease. N Engl J Med. 2000 Nov 2; 343(18): 1298-304.

ONAKA, T. Neural pathways controlling central and peripheral oxytocin release during stress. J Neuroendocrinol. 2004 Apr; 16(4): 308-12.

ONISHI, H. et al. Post-traumatic stress disorder associated with suspected lung cancer and bereavement: 4-year follow-up and review of the literature. Support Care Cancer. 2003 Feb; 11(2): 123-5. Epub 2002 Nov 22.

ONO, K. et al. Evaluation of the relation of job stress and food intake to hyperuricemia. Nippon Koshu Eisei Zasshi, 1997 Apr, 44: 4, 239-46.

OPARIL, S. et al. Nontraditional cardiovascular risk factors. Am J Med Sci, 1999 Mar, 317: 3, 193-207.

OPP, M.R. Corticotropin-releasing hormone involvement in stressor-induced alterations in sleep and in the regulation of waking. Adv Neuroimmunol, 1995, 5: 2, 127-43.

OPPENHEIM, J.; RUSCETTI, F.W.; FALTYNEK, C. "Citocinas". En Inmunología Básica y Clínica. El Manual Moderno. México. 1993.

ORR, T.E. et al. Acute immobilization stress disrupts testicular steroidogenesis in adult male rats by inhibiting the activities of 17 alpha-hydroxylase and 17, 20-lyase without affecting the binding of LH/hCG receptors. J Androl. 1994 Jul-Aug; 15(4): 302-8.

ORR, T.E. et al. Role of glucocorticoids in the stress-induced suppression of testicular steroidogenesis in adult male rats. Horm Behav. 1992 Sep; 26(3): 350-63.

ORTIZ MASLLORENS, F. Iniciación a la Inmunología. 1ª Edición. Fondo bibliográfico Fundación Jimenez Díaz. 1997.

ORTIZ, J. et al. Biochemical adaptations in the mesolimbic dopamine system in response to repeated stress. Neuropsychopharmacology, 1996 Jun, 14: 6, 443-52.

OSADCHII, O.E. et al. Peptide correction of arrhytmias induced by stimulation of the vagal sympathetic trunk in cats. Patol Fiziol Eksp Ter, 1997 Jul, : 3, 10-3.

OSTLERE, L.S. et al. Neuropeptides in the skin of patients with atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol, 1995 Nov, 20: 6, 462-7.

OSTLIN, P. et al. Myocardial infarction in male and female dominated occupations. Occup Environ Med, 1998 Sep, 55: 9, 642-4.

OSTRY, A.S. et al. Psychosocial and other working conditions in relation to body mass index in a representative sample of Australian workers. BMC Public Health. 2006 Mar 2; 6: 53.

OTERO, A. Disfunciones sexuales. Medicine., 70. 1986. 4ª Edición. 2893- 2902.

OTERO, M & AYESTA, F.J. El tabaquismo como trastorno adictivo. Trastornos adictivos 2004; 6(2): 78-88.

OUTINEN, P.A. et al. Characterization of the stress-inducing effects of homocysteine. Biochem J, 1998 May, 332 (Pt 1): 213-21.

OWENS, J.F. et al. Menopausal status influences ambulatory blood pressure levels and blood pressure changes during mental stress. Circulation, 1993 Dec, 88: 6, 2794-802.

PACAK, K. & PALKOVITS, M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. Endocr Rev. 2001 Aug; 22(4): 502-48.

PACAN, P. et al. Stressful life events and depression in patients suffering from psoriasis vulgaris. Dermatology and Psychosomatics, 2003, 4(3): 142-145.

PADGETT, D.A. et al. Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type 1. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998 Jun, 95: 12, 7231-5.

PADGETT, DA. et al. Restraint stress slows cutaneous wound healing in mice. Brain Behav Immun, 1998 Mar, 12: 1, 64-73.

PÁEZ, D. et al. "Balanza de afectos: dimensiones de la afectividad y emociones. Una aproximación psicopatológica a la salud mental". En Influencias sociales y psicológicas en la salud mental. Siglo XXI de España Editores. Madrid. 1992.

PAGANI, M. et al. Assesment of the neural control of the circulation during psychological stress. J Auton Nerv Syst, 1991 Jul, 35: 1, 33-41.

PAGANI, M. et al. Spectral analysis of R-R and arterial pressure variabilities to assess sympatho-vagal interaction during mental stress in humans. J Hypertens Suppl. 1989 Dec; 7(6): S14-5.

PAGE, G.G. et al. Pre-operative versus postoperative administration of morphine: impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. Br J Anaesth, 1998 Aug, 81: 2, 216-23.

PAIK, I.H. et al. Psychological stress may induce increased humoral and decreased cellular immunity. Behav Med. 2000 Fall; 26(3): 139-41.

PAJARES GARCÍA, J.M. "Úlcera de stress". En Plan de Actualización en Gastroenterología. M. Díaz-Rubio. Módulo II. Ed. Médica Internacional/Glaxo. 1987.

PALAO VIDAL, D.; MARQUEZ ROWE, M.; JÓDAR ORTEGA, I. Guía Psiquiátrica en Atención Primaria. Lab. SKF 1996.

PALGAN, K. & DZIEDZICZKO, A. Role of neurotrophin and neuropeptides in bronchial asthma. Pol Merkuriusz Lek. 2004 Feb; 16(92): 101-3.

PALLANTI, S. et al. Relapse in young paranoid schizophrenic patients: a prospective study of stressful life events, P300 measures, and coping. Am J Psychiatry, 1997 Jun, 154: 6, 792-8.

PALM, D. et al. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. Int J Cancer. 2005 Dec 27.

PALM, S. et al. Modulation of lymphocyte subsets due to psychological stress in patients with rheumatoid. Eur J Clin Invest, 1992 Oct, 22 Suppl 1: 26-9.

PALMBLAD, J. et al. Experimentally induced stress in man: effects on blood coagulation and fibrinolysis. J Psychosom Res. 1977; 21(1): 87-92.

PANAYIOTOPOULOS, C. P. et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. Epilepsia, 1994, 35: 2, 285-96.

PANG, X. et al. Mast cell and substance P-positive nerve involvement in a patient with both irritable bowel syndrome and interstitial cystitis. Urology, 1996 Mar, 47: 3, 436-8.

PAOLI, P & MERLLIÉ, D. Troisième enquête européenne sur les conditions de travail. Fondation européenne pour l'amélioration des conditions de vie et du travail, 2001.

PAPADOPOULOS, L. et al. Coping white the disfiguring effects of vitiligo: a preliminary investigation into the effects of cognitive-behavioural therapy. Br J Med Psychol. 1999 Sep ; 72 (Pt 3) : 385-96.

PAPADOPOULOS, L. et al. impact of life events on the onset of vitiligo in adults: preliminary evidence for a psychological dimension in aetiology. Clin Exp Dermatol. 1998 Nov; 23(6): 243-8.

PAPADOPOULOU, N. et al. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. J Invest Dermatol. 2005 Nov; 125 (5): 952-5.

PAPAGEORGIOU, A.C. et al. Psychosocial factors in the workplace—do they predict new episodes of low back pain? Evidence from the South Manchester Back Pain Study. Spine. 1997 May 15; 22(10): 1137-42.

PAPANICOLAOU, D.A. et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. Ann Intern Med, 1998 Jan, 128: 2, 127-37.

PARA, G.H. et al. The correlation of psychosocial stress and disease activity in patients with Crohn disease and ulcerative colitis. Z Gastroenterol, 1988 Oct, 26: 10, 648-57.

PARADISI, R. et al. Evidence for a hypothalamic alteration of catecholamine metabolism in polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf).1988 Sep; 29(3): 317-26.

PARATI, G. et al. Cardiovascular effects of an earthquake: direct evidence by ambulatory blood pressure monitoring.Hypertension. 2001 Nov; 38(5): 1093-5.

PARATI, G. et al. Methodological problems in evaluation of cardiovascular effects of stress in humans. Hypertension, 1991 Apr, 17: 4, Suppl, III50-5.

PARDELL, H. "Epidemiología de la hipertensión". En Manual de Hipertensión Arterial. Doyma. Barcelona. 1988.

PARDELL, H.; SALTO E.; SALLERAS, L. "El tabaco como factor de riesgo. Implicaciones terapeúticas". En Clínicas Españolas de Medicina Interna I. Factores de riesgo vascular. Sociedad Española de Medicina Interna. ELA. 1993.

PAREDES, A. et al. Stress promotes development of ovarian cysts in rats: the possible role of sympathetic nerve activation. Endocrine. 1998 Jun; 8(3): 309-15.

PARIENTE, C.M. et al. Chronic caregiving stress alters peripheral blood immune parameters: the role of age and severity to stress. Psychother Psychosom, 1997, 66: 4, 199-207.

PARK, B.S. Factors influencing psoriasis: an analysis based upon the extent of involvement and clinical type. J Dermatol, 1998 Feb, 25: 2, 97-102.

PARK, D.W. et al. Central serous choriorretinopathy in two families. Eur J Ophthalmol, 1998 Jan, 8: 1, 42-7.

PARKER, DA & FARMER, GC. The epidemiology of alcohol abuse among employed men and women. Recent Dev Alcohol.1988; 6: 113-30.

PARKER, G.W. et al. An animal model to examine the response to environmental stress as a factor in sudden cardiac death. Am J Cardiol, 1987 Dec, 60: 18, 9J-14J.

PARKER, J. et al. Chronic stress accelerates ultraviolet-induced cutaneous carcinogenesis. J Am Acad Dermatol. 2004 Dec; 51(6): 919-22.

PARRA, A. "Antidepresivos". En Farmacología de la Conducta. G. Gómez-Jarabo. Síntesis. Madrid. 1997.

PARROTT, A.C. Nesbitt's Paradox resolved? Stress and arousal modulation during cigarette smoking. Addiction, 1998 Jan, 93: 1, 27-39.

PASCHEN, W. et al. Polyamine changes in reversible cerebral ischemia. J Neurochem. 1987 Jul; 49(1): 35-7.

PASCHEN, W. Polyamine metabolism in different pathological states of the brain. Mol Chem Neuropathol. 1992 Jun; 16(3): 241-71.

PASCUAL, J. Migraña, serotonina y receptores serotoninérgicos. Neurología, vol. 8, nº 6, Jun/Jul 1993. 20-22.

PASSI, S. et al. Epidermal oxidative stress in vitiligo. Pigment Cell Res, 1998 Apr, 11: 2, 81-5.

PATEL, C. et al. Stress management, blood pressure and quality of life. Journal of Hypertension, 1987, 5 (suppl-1): S21-S28.

PATEL, C. Stress managemente & hypertension. Acta Physiol Scand Suppl, 1997, 640: 155-7.

PATERNITI, S. et al. Sustained anxiety and 4-year progression of carotid atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Jan; 21(1): 136-41.

PATTERSON, S.M. et al. Effects of acute mental stress on serum lipids: mediating effects of plasma volume. Psychosom Med. 1993 Nov-Dec; 55(6): 525-32.

PATTERSON, S.M. et al. Prothrombotic effects of environmental stress: changes in platelet function, hematocrit, and total plasma protein. Psychosom Med, 1995 Nov, 57: 6, 592-9.

PATTERSON, S.M. et al. Psychological stress and platelet activation: differences in platelet reactivity in healthy men during active and passive stressors. Health Psychol, 1994 Jan, 13: 1, 34-8.

PATTERSON, S.M. et al. Stress-induced hemoconcentration of blood cells and lipids in healthy women during acute psychological stress. Health Psychol, 1995 Jul, 14: 4, 319-24.

PATTON, D. et al. A personality typology of smokers. Addict Behav, 1997 Mar, 22: 2, 269-73.

PAUL S. M. et al. Neuroactive steroids. FASEB J, 1992 Mar, 6: 6, 2311-22.

PAULHAN, I. et al. La mesure du "coping". Traduction et validation francaise de l'échelle de Vitaliano. Ann. Méd.-Psychol., 1994, 152: 5, 292-299.

PAUNKOVIC, N. et al. The significant increase in incidence of Graves' disease in eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). Thyroid. 1998 Jan; 8(1): 37-41.

PAVIN, D. et al. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. Heart. 1997 Nov; 78(5): 509-11.

PAVLIDES, C. et al. Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation. Hippocampus, 1993 Apr, 3: 2, 183-92.

PAVLOVIC, S. & SINANOVIC, O. Somatization in post-traumatic stress disorders in soldiers during the war in Bosnia-Herzegovina. Med Arh. 1999; 53(3): 145-9.

PAWLAK, C.R. et al. Flares in patients with systemic lupus erythematosus are associated with daily psychological stress. Psychother Psychosom. 2003 May-Jun; 72(3): 159-65.

PAWLAK, C.R. et al. Patients with systemic lupus erythematosus differ from healthy controls in their immunological response to acute psychological stress. Brain Behav Immun. 1999 Dec; 13(4): 287-302.

PAWLOW, L.A. et al. Night eating syndrome: effects of brief relaxation training on stress, mood, hunger, and eating patterns. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003 Aug; 27(8): 970-8.

PAWLYK, A.C. et al. Corticotropin-releasing factor microinjection into the central nucleus of the amygdala alters REM sleep. Pharmacol Rep. 2006 Jan-Feb; 58(1): 125-30.

PAYNE, A.H. et al. Multiple mechanisms for regulation of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase, 17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase cytochrome P450, and cholesterol side-chain cleavage cytochrome P450 messenger ribonucleic acid levels in primary cultures of mouse Leydig cells. Endocrinology. 1991 Sep; 129(3): 1429-35.

PAZOS, A. "Mediadores celulares inmunes. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña". En Farmacología Humana. Jesús Flórez. 3ª Edición. Masson. Barcelona. 1997.

PEIRO, J.M. Desencadenantes del estrés laboral. Eudema. Madrid. 1993.

PEIRÓ, J.M. El estrés laboral: una perspectiva individual y colectiva. Prevención, Trabajo y Salud nº 13, 2001, 18-38. INSHT.

PEIRO, J.M. et al. "Estrés de rol y bienestar psicológico en el trabajo". En Influencias sociales y psicológicas en la salud mental. Siglo XXI de España Editores. Madrid. 1992.

PELCOVITZ. D. et al. Posttraumatic stress disorder in mothers of pediatric cancer survivors. Psychosomatics. 1996 Mar-Apr; 37(2): 116-26.

PELICIER, Y. "El estrés psicosocial y sus consecuencias". En Estrés y Psicopatología. Buendía Vidal J. Ed. Pirámide. Madrid. 1993.

PENG, T. et al. Sympathectomy decrease and adrenergic stimulation increases the release of tissue plasminogen activator (t-PA) from blood vessels: functional evidence for a neurologic regulation of plasmin production within vessels walls and other tissue matrices. J Neurosci res, 1999 Sep, 57: 5, 680-92.

PENNINX, B.W. et al. Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. J Natl Cancer Inst. 1998 Dec 16; 90(24): 1888-93.

PEÑA, A.S.; GARCÍA PAREDES, J. "Enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIC)". En Inflamación y Enfermedad. Espinós, D./Díaz-Rubio, M. Clínicas Médicas de España. Ed. Médica Panamericana. Madrid. 1997.

PERALTA-RAMIREZ, M.I. et al. The effects of daily stress and stressful life events on the clinical symptomatology of patients with lupus erythematosus.Psychosom Med.2004 Sep-Oct; 66(5): 788-94.

PERCONTE, S.T. et al. Psychological and war stress symptoms among deployed and non-deployed reservists following the Persian Gulf War. Mil Med. 1993 Aug; 158(8): 516-21.

PEREIRA, D.B. et al. Life stress and cervical squamous intraepithelial lesions in women with human papillomavirus and human immunodeficiency virus. Psychosom Med. 2003 May-Jun; 65(3): 427-34.

PERETZ, B. Major recurrent aphthous stomatitis in an 11-year.old girl: case report. J Clin Pediatr Dent, 1994 Sum, 18: 4, 309-12.

PÉREZ ÁLVAREZ et al.. Psicología del síndrome de intestino irritable. Med. Clin. vol.96, 15, 590-595. Barcelona 1991.

PÉREZ BILBAO, J. El apoyo social. NTP 439, 1997. INSHT.

PÉREZ GÓMEZ, A. et al. "Mecanismos patogénicos de la afectación articular en las enfermedades autoinmunes". En Inflamación y Enfermedad. Espinós D./Díaz-Rubio M. Clínicas Médicas de España. Ed. Médica Panamericana. Madrid. 1997.

PÉREZ PIÑAR, A. "Síndrome premenstrual". En Protocolos asistenciales de Ginecología y Obstetricia. Tomo II. S.E.G.O. 1994.

PÉREZ, V & PUIGDEMONT, D. Nuevos antidepresivos. Ventajas y límites. Psiquiatría y Arención Primaria, Julio 2004.

PÉREZ-RIAL, S et al. Neurobiología de la dependencia alcohólica. Trastornos adictivos 2003; 5(1): 4-12.

PERIS, A. et al. Stressful life events as risk factors in acute cerebrovascular disease. Rev Neurol, 1997 Dec, 25: 148, 1871-5.

PERNA, G. et al. Asthma and panic attacks. Biol Psychiatry, 1997 Oct, 42: 7, 625-30

PERRY, S. et al. Relationships over 1 year between lymphocyte subsets and psychosocial variables among adults with infection by human immunodeficiency virus. Arch Gen Psychiatry, 1992 May, 49: 5, 396-401.

PERSOONS, J.H. et al. Increased specific IgE production in lungs after induction of acute stress in rats. J Allergy Clin Immunol, 1995 Mar, 95: 3, 765-70.

PERSSON, B. Growth environment and personality in adult migraineurs and their migraine-free siblings. Headache, 1997 Mae, 37: 3, 159-68.

PETER, R. et al. Chronic work stress, sickness absence, and hypertension in middle managers: general or specific sociological explanations? Soc Sci Med, 1997 Oct, 45: 7, 1111-20.

PETER, R. et al. Does a stressful psychosocial work environment mediate the effects of shift work on cardiovascular risk factors? Scand J Work Environ Health, 1999 Aug, 25: 4, 376-81.

PETER, R. et al. High effort, low reward, and cardiovascular risk factors in employed Swedish men and women: baseline results from the WOLF Study. J Epidemiol Community Health. 1998 Sep; 52(9): 540-7.

PETER, R. et al. Psychosocial work environment and myocardial infarction: improving risk estimation by combining two complementary job stress models in the SHEEP Study. J Epidemiol Community Health. 2002 Apr; 56(4): 294-300.

PETERS, D.A. Maternal stress increases fetal brain and neonatal cerebral cortex 5-hydroxytryptamine sybthesis in rats: a possible mechanism by which stress influences brain development. Oharmacol Biochem Behav, 1990 Apr, 35: 4, 943-7.

PETERS, E.M. et al. Neurogenic inflammation in stress-induced termination of murine hair growth is promoted by nerve growth factor. Am J Pathol. 2004 Jul; 165(1): 259-71.

PETERS, M.L. et al. Cardiovascular and endocrine responses to experimental stress: effects of mental effort and controllability. Psychoneuroendocrinology, 1998 Jan, 23: 1, 1-17.

PETERS, M.L. et al. Immune response to experimental stress: effects of mental effort and uncontrollability. Psychosom Med, 1999 Jul, 61: 4, 513-24.

PETRY L.J. et al. Relationship of stress, distress, and the immunologic response to a recombinant hepatitis B vaccine. J Fam Pract. 1991 May; 32(5): 481-6.

PETTERSSON, K. et al. Inhibition of platelet accumulation by beta 1-adrenoceptor blockade in the thoracic aorta of rabbits subjected to experimental sympathetic activation. Cardiovasc Drugs Ther. 1992 Oct; 6(5): 505-11.

PETTICREW, M. et al. Adverse life-events and risk of breast cancer : a meta-analysis. British Journal Of Health Psychology, vol 4, nº 1, Feb 1999, 1-17.

PFINGSTEN, M. & SCHOPS, P. Low back pain: from symptom to chronic disease. Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2004 Mar-Apr; 142(2): 146-52.

PHAM, Q. et al. T-wave alternans: marker, mechanism, and methodology for predicting sudden cardiac death. J Electrocardiol. 2003; 36 Suppl: 75-81.

PHELPS, E.A. et al. Emotional memory: what does the amygdala do? Curr Biol, 1997 May, 7: 5, R311-4.

PHILLIPS, A.C. et al. Stressful life events are associated with low secretion rates of immunoglobulin A in saliva in the middle aged and elderly. Brain Behav Immun. 2006 Mar; 20(2): 191-7.

PHILLIPS, D.P. et al. The Hound of the Baskervilles effect: natural experiment on the influence of psychological stress on timing of death. BMJ. 2001 Dec 22-29; 323(7327): 1443-6.

PHILLIPS, T.J. et al. Behavioral sensitization to ethanol: genetics and the effects of stress. Pharmacol Biochem Behav, 1997 Jul, 57: 3, 487-93.

PIAZZA, P.V. et al. Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and patho-physiological implications. Brain Res Brain Res Rev, 1997 Dec, 25: 3, 359-72

PIAZZA, P.V. et al. Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Dec 24; 93(26): 15445-50.

PIAZZINI, M. et al. Laboratory and instrumental clinical study of 150 patients with psoriasic arthritis. Recenti Prog Med, 1995 May, 86: 5, 183-8.

PICARDI, A. & ABENI, D. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. Psychother Psychosom. 2001 May-Jun; 70(3): 118-36.

PICARDI, A. et al. Only limited support for a role of psychosomatic factors in psoriasis. Results from a case-control study. J Psychosom Res. 2003 Sep ; 55(3) : 189-96.

PICARDI, A. et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. Psychosomatics. 2003 Sep-Oct; 44(5): 374-81.

PICARDI, A. et al. Stressful life events, social support, attachment security and alexithymia in vitiligo. A case-control study. Psychother Psychosom. 2003 May-Jun; 72(3): 150-8.

PICARDO, M. et al. Antioxidant status in the blood of patients with active vitiligo. Pigment Cell Res, 1994 Apr, 7: 2, 110-5.

PICATOSTE RAMON, F. et al. La histamina como neurotransmisor en el sistema nervioso central. Jano 30, Sep11/Oct 1985. vol.XXIX, 616-M. 33-43.

PICKART, L.R. & THALER, M.M. Fatty acids, fibrinogen and blood flow: a general mechanism for hyperfibrinogenemia and ist pathologic consequences. Med Hypotheses, 1980 May, 6: 5, 545-57.

PICO ARACIL, F. "Estrés y trastornos cardiovasculares". En Estrés y Psicopatología. Buendía Vidal J. Ed. Pirámide. Madrid. 1993.

PIEKUT, D. et al. Effects of generalized convulsive seizures on corticotropin-releasing factor neuronal systems. Brain Res, 1996 Dec, 743: 1-2, 63-9.

PIEPER, C. et al. The relation of psychosocial dimensions of work with coronary heart disease risk factors: a meta-analysis of five United States data bases. Am J Epidemiol. 1989 Mar; 129(3): 483-94.

PIERCE C.J. et al. Stress, anticipatory stress, and psychologic measures related to sleep bruxism. J Orofac Pain, 1995 Win, 9: 1, 51-6.

PIETRASZEK, M.H . et al. Effect of mental stress on platelet aggreation: possible link to catecholamine levels. Haemostasis, 1991, 21: 6, 346-52.

PIETRI TALEB, F. et al. The role of psychological distress and personality in the incidence of sciatic pain among working men. Am J Public Health, 1995 Apr, 85: 4, 541-5.

PILLMANN, F. et al. Transitory global amnesia-psychogenic origin of organic disease? Psychopathologic basis and pathogenic considerations. Fortschr Neurol Psychiatr, 1998 Apr, 66: 4, 160-3.

PINCUS, T. et al. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. Spine. 2002 Mar 1; 27(5): E109-20.

PINGITORE, G. et al. The social and psychologic factors of bruxism. J Prosthet Dent, 1991 Mar, 65: 3, 443-6.

PINO MORALES SOCORRO, M. & LÓPEZ IBOR ALIÑO, J.J. Psychosocial factors and adaptation mechanism in stressful events. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines, 1995 May, 23: 3, 124-9.

PIÑUEL Y ZABALA, I & OÑATE CANTERO, A. La incidencia del *mobbing* o acoso psicológico en el trabajo en España. Lan Harremanak/7 (2002-II) (35-62).

PLAISANCIÉ, P. et al. Effects of neurotransmitter, gut hormones, and inflammatory mediators on mucus discharge in rat colon. Am J Physiol, 1998 Nov, 275: 5 Pt 1, G1073-84.

PLANTE, M. et al. Interleukin-6 level in serum and ascites as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. Cancer. 1994 Apr 1; 73(7): 1882-8.

PLOGHAUS, A. et al. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. J Neurosci. 2001 Dec 15; 21(24): 9896-903.

POHORECKY, L.A. Stress and alcohol interaction: an uddate of human research. Alcohol Clin exp Res, 1991 Jun, 15: 3, 438-59.

POLENGHI, M.M. et al. Experience with psoriasis in a psychosomatic dermatology clinic. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1994; 186: 65-6.

POLLARD, T.M. et al. Do blood pressure and heart rate responses to perceived stress vary according to endogenous estrogen level in women? Am J Phys Anthropol. 2006 Aug 29.

PONCE GARCÍA, J.; GARRIGES GIL, V.; DEL VAL ANTOÑANA, A. "Trastornos motores del árbol biliar". En Patología Motora Digestiva. Tomas-Ridocci, M. Ediciones CEA (Grupo Jarpyo Editores). Madrid. 1992.

PONCE, J.; HINOJOSA, J. "Vómitos". En El médico frente al diagnóstico. Patología Digestiva. Vol. I. Ancora/Glaxo. 1986.

POOK, M. et al. Coping with infertility: distress and changes in sperm quality. Hum Reprod, 1999 Jun, 14: 6, 1487-92.

POOK, M. et al. Individual prognosis for changes in sperm quality on the basis of perceived stress. Psychotter Psychosom, 1999 Mar, 68: 2, 95-101.

PORCELLI, P. et al. Psychological distress and levels of disease activity in inflammatory bowel disease. Ital J Gastroenterol, 1994 Apr, 26: 3, 111-5.

POREDOS, P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2001 Oct; 7(4): 276-80.

PORTER, N. M. et al. Stress hormones and brain aging: adding injury to insult? Nature Neuroscience, 1998 May, 1: 1, 3-4.

POTHOULAKIS, C. et al. Neuroimmune mechanisms of intestinal responses to stress. Role of corticotropin-releasing factor and neurotensin. Ann N Y Acad Sci, 1998 May, 840: 635-48.

POTTER, P.T. et al. Stressful life events effects on rheumatoid arthritis disease activity. J Consult Clin Psychol, 1997 Apr, 65: 2, 319-23.

POULSEN, H.E. et al. Role of oxidative DNA damage in cáncer initiation and promotion. Eur J Cáncer Prev, 1998 Feb, 7: 1, 9-16.

POURMAND, R. Myasthenia gravis. Dis Mon, 1997 Feb, 43: 2, 65-109.

POWIS, J.E. et al. Leptin depolarizes rat hypothalamic paraventricular nucleus neurons. Am J Physiol, 1998 May, 274: 5 Pt2, R1468-72.

POYEN, D. "La mesure du stress professionnel". En Santé mentale en millieu de travail. Thème nº 3. XXI Journées Nationales, Rouen 1990.

PRADA, J.A. et al. Biological mechanisms of environmentally induced causes of IUGR. Eur J Clin Nutr, 1998 Jan, 52 Suppl 1: S21-7; discussion S27-8.

PRICE, M.A. et al. The role of psychosocial factors in the development of breast carcinoma: Part II. Life event stressors, social support, defense style, and emotional control and their interactions. Cancer. 2001 Feb 15; 91(4): 686-97.

PRIESTMAN, T.J. et al. Stress and breast cáncer. Br J Cáncer, 1985 Apr, 51: 4, 493-8.

PRIETO, J. et al. Opioid peptides modulate the organization of vimentin filaments, phagocytic activity, and expression of surface molecules in monocytes. Scand J Immunol.1989Apr; 29(4): 391-8.

PROTHEROE, D. et al. Stressful life events and difficulties and onset breast cáncer: case-control study. BMJ, 1999 Oct, 319-7216, 1027-30.

PUDUVALLI, V.K. et al. Carpal tunnel syndrome associated with interleukin-2 therapy. Cancer. 1996 Mar 15; 77(6): 1189-92.

PUENTE, A. Psicología básica. Introducción al estudio de la conducta humana. Eudema. Madrid. 1993.

PUIG DOMINGO, M. et cols. Neurotransmisores y control endocrino. Jano 30, sep11/oct 1985. vol.XXIX, 616-M.

PURCELL, W.M. & ATTERWILL, C.K. Mast cells in neuroimmune function: neurotoxicological and neuropharmacological perspectives. Neurochem Res. 1995 May; 20(5): 521-32.

PUROHIT, A. et al. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. Breast Cancer Res. 2002; 4(2): 65-9. Epub 2002 Jan 14.

QUARTARA, L. et al. The tachykinin NK1 receptor. Part II: Distribution and pathophysiological roles. Neuropeptides, 1998 Feb, 32: 1, 1-49.

QUESADA, T. & CARBONELL, L.F. "Regulación de la presión arterial". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

QUILLEN, D.A. et al. Central serous choriorretinopathy in women. Ophthalmology, 1996 Jan, 10: 1, 72-9.

RAAP, U. et al. Atopic dermatitis and psychological stress. Hautarzt. 2003 Oct; 54(10): 925-9.

RABINOWITZ, S.H.; LOWN, B. et al. Central neurochemical factors related to serotonin metabolism and cardiac ventricular vulnerability for repetitive electrical activity. Am J Cardiol, 1978 Mar, 41: 3, 516-22.

RABKIN, S.W. Non-pharmacologic therapy in the management of hypertension: an update. Can J Public Health, 1994 Sep, 85 Suppl 2: S44-7.

RACLAND, DR. et al. Occupational stress factors and alcohol-related behavior in urban transit operators. Alcohol Clin Exp Res 2000 Jul; 24(7): 1011-9.

RADANOV, B.P. et al. Relationship between self-rated functional status and psychosocial stress in patients suffering from rheumatoid arthritis. Psychoter Psychosom, 1997, 66: 5, 252-7.

RADIL ORTIZ, O. & DE LA IGLESIA MARÍ, M. El *mobbing* como enfermedad del trabajo. Lan Harremanak/7 (2002-II) (231-240).

RADOSAVLJEVIC, V.R. et al. Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease. Eur J Endocrinol, 1996 Jun, 134: 6, 699-701.

RAGLAND, R.D. & BRAND, R.J. Type A bahavior and mostality from coronary heart disease. N Engl J Med, 1988 Jan, 318: 2, 65-9.

RAICH, R.M. & DE LA CALZADA, M.D. El sueño y sus trastornos. Ediciones Martínez Roca. Barcelona.1992.

RÄIHÄ, I. et al. Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease: a nationwide twin cohort study. Arch Intern Med, 1998 Apr, 158: 7, 698-704

RAIKKONEN, K. et al. Association of chronic stress with plasminogen activator inhibitor-1 in healthy middle-aged men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996 Mar; 16(3): 363-7.

RÄIKKÖNEN, K. et al. Psychosocial stress and the insilin resistance syndrome. Metabolism, 1996 Dec, 45: 12, 1533-8.

RAJAB, K.E. et al. Incidence of spontaneous abortion in Bahrain before and after the Gulf War of 1991. Int J Gynaecol Obstet. 2000 Feb; 68(2): 139-44.

RAJAB, K.E. et al. Incidence of spontaneous abortion in Bahrain before and after the Gulf War of 1991. Int J Gynaecol Obstet. 2000 Feb; 68(2): 139-44.

RAJAGOPALAN, S. et al. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. Am J Cardiol. 2001 Jul 15; 88(2): 196-8, A7.

RAJNA, P. et al. Life events and seizure frecuency in epileptics: a follow-up study. Acta Med Hung, 1989, 46: 2-3, 169-87.

RAMACHANDRUNI, S, et al. Mental stress provokes ischemia in coronary artery disease subjects without exercise- or adenosine-induced ischemia. J Am Coll Cardiol. 2006 Mar 7; 47(5): 987-91.

RAMAL FERNÁNDEZ, L.M. et cols. Células del sistema inmune: caracterización molecular de los linfocitos y tráfico linfocitario. Jano 16-22. Enero 1998. vol. LIV, 1239, 44-51.

RAMÍREZ CHAMOND, R et al. Apoptosis y enfermedad. Alergol Inmunol Clin, Diciembre 1999. vol 14, 6, 367-374.

RAMÍREZ, AJ. et al. Stress and relapse of breast cáncer. BMJ, 1989 Feb, 298-6669, 291-3.

RAMOS, M.C & BULLIDO, M.J. Genética y enfermedad de Alzheimer. Actualizaciones en Neurología, Neurociencias y Envejecimiento 2003; 1(6): 326-330.

RAO, S.S. et al. Psychological and physical stress induce differential effects on human colonic motility. Am J Gastroenterol, 1998 Jun, 93: 6, 985-90.

RAPKIN, A.J. et al. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. Obstet Gynecol, 1997 Nov, 90: 5, 709-14.

RAPOPORT, A.M. Fisiopatología de las cefaleas vasculares. En Cefaleas. Fisiopatología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. Rapoport A.M./Sheftell F.D. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1994.

RASGON, N.L. Anatomic, functional, and clinical studies of neuroendocrine function in bipolar disorder. Advanced Studies in Medicine. Vol 3 (8A). August 2003.

RASHID, H.H. et al. Interstitial cystitis antiproliferative factor (APF) as a cell-cycle modulator. BMC Urol. 2004 Apr 6; 4: 3.

RATO, AG. et al. Melatonin blocks the activation of estrogen receptor for DNA binding. FASEB J, 1999 May, 13: 8, 857-68.

RATTAN, V. et al. Oxidant stress-induced transendothelial migration of monocytes is linkad to phosphorylation of PECAM-1. Am J Physiol, 1997 Sep, 273: 3 Pt 1, E453-61.

RAVAJA, N. et al. Apolipoprotein E phenotypes and cardiovascular responses to experimentally induced mental stress in adolescent boys. J Behav Med, 1997 Dec, 20: 6, 571-87.

RAY, A. et al. Enkephalin-dopamine interactions in the central amygdalar nucleus during gastric stress ulcer formation in rats. Behav Brain Res, 1990 Jan, 36: 1-2, 179-83.

RAY, A. et al. Noradrenergic mechanisms in the central amygdalar nucleus and gastric stress ulcer formation in rats. Neurosci Lett, 1990 Mar 14, 110: 3, 331-6.

RAY, A. et al. The amygdaloid complex, corticotropin releasing factor and stress-induced gastric ulcerogenesis in rats. Brain Res, 1993 Oct 8, 624: 1-2, 286-90.

RAY, C. et al. Life-events and the course of chronic fatigue syndrome. Br J Med psychol, 1995 Dec, 68 (Pt 4): 323-32.

REAL ARRIBAS, F. & ESTIVILL PALLEJA, X. "Enfermedad neoplásica y patología molecular". En Medicina Interna Farreras/Rozman. Vol I. 13 edición. Mosby-Doyma Libros. 1995.

REAVEN, G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. Circulation. 2002 Jul 16; 106(3): 286-8.

REBER, S.O. et al. Chronic intermittent psycho-social stress in mice increases the severity of an acute DSS-induced colitis and additionally impairs regeneration. Endocrinology, 2006 Jun 22.

REDDY, D.S. & ROGAWSKI, MA. Stress induced deoxycorticosterone-derived neurosteroids modulate GABA(A) receptor function and seizure susceptibility. J Neurosci 2002 May 1; 22(9): 3795-805.

REDDY, D.S. The clinical potentials of endogenous neurosteroids. Drugs Today (Barc). 2002 Jul; 38(7): 465-85.

REDER, A.T. et al. Adrenal size is increased in multiple sclerosis. Arch Neurol, 1994 Feb, 51: 2, 151-4.

REED, D.M. et al. Occupational strain and the incidence of coronary heart disease. Am J Epidemiol. 1989 Mar; 129(3): 495-502.

REGUEIRO, J.R. & LÓPEZ LARREA, C. Inmunología. Biología y patología del sistema inmune. Editorial Médica Panamericana, 2ª Edición. Madrid. 1996.

REICHE, E.M. et al. Stress, depression, the immune system, and cancer. Lancet Oncol. 2004 Oct; 5(10): 617-25.

REIG FERRER, A. & CARVANA VAÑO, A. "Personalidad como factor de riesgo de trastornos vasculares". En Clínicas Españolas de Medicina Interna I. Factores de riesgo vascular. Sociedad Española de Medicina Interna. ELA. 1993.

REIG VILLALONGA, J. Neuroanatomía del dolor: bases anatómicas de la percepción dolorosa. Cap. XIX. www.evs.ub.es..

REILLY, B. M. Estrategias Prácticas en Medicina Ambulatoria. Ed. Jims. Barcelona. 1988.

REINSCHEID, R.K. et al. Neuropeptide s: a new player in the modulation of arousal and anxiety. Mol Interv. 2005 Feb; 5(1): 42-6.

REISINE, T.D. "Transmisión sináptica: péptidos". En Bases Biológicas de la función normal y patológica del cerebro. Frazer A./Molinoff P.B./Winokur A. Espaxs. Barcelona. 1996.

REMME, W.J. et al. The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. Eur Heart J, 1998 Jun, 19 Suppl F: F62-71.

RENARD, M. "Manifestations et dysfonctionnements physiques induits par le stress". En Stress et Cardiologíe. Fontaine O./Kulbertus H./Étienne A.-M. Masson. París . 1996.

RIBBERS, G.M. et al. Reflex sympathetic dystrophy: is the immune system involved? Arch Phys Med Rehabil, 1998 Dec, 79: 12, 1549-52.

RICHARDS, H.L. et al. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. Br J Dermatol. 2005 Dec; 153(6): 1114-20.

RICHARDSON, C.T. "Úlcera péptica". En Medicina Interna. Stein J.H.. 3ª Edición. Tomo 4. Salvat Editores. Barcelona. 1991.

RICHARDSON, J.D. & VASKO, M.R. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. J Pharmacol Exp Ther. 2002 Sep; 302(3): 839-45.

RICHARDSON, M.A. et al. Coping, life attitudes, and responses to imagery and group support after breast cáncer treatment. Altern Ther Health Med, 1997 Sep, 3: 5, 62-70.

RICHTER, J.E. et al. Psychophysiological interactions in esophageal diseases. Semin Gastrointest Dis, 1996 Oct, 7: 4, 169-84.

RICHTER, J.E. et al. Stress and psychologic and environmental factors in functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol Suppl, 1991, 182: 40-6.

RIDRUEJO ALONSO, P. "Bases psico-neuro-endocrino-inmunológicas". En Psicología Médica. Ridruejo Alonso P./Medina León A./Rubio Sánchez J.L. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1996.

RIDRUEJO ALONSO, P. "Del estrés y su afrontamiento". En Psicología Médica. Ridruejo Alonso P., Medina León A., Rubio Sánchez J.L. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1996.

RIESE, H. et al. Job strain and risk indicators for cardiovascular disease in young female nurses. Health Psychol. 2000 Sep; 19(5): 429-40.

RIESE, H. et al. Job strain in relation to ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability among female nurses. Scand J Work Environ Health. 2004 Dec; 30(6): 477-85.

RIETVELD, S. et al. Stress-induced breathlessness in asthma. Psychol Med, 1999Nov, 29: 6, 1359-66.

RIETVELD, S. et al. The relationship between negative emotions and acute subjective and objective synptoms of childhood asthma. Psychol Med, 1998 Mar, 28: 2, 407-15.

RINGSBERG, K.C. et al. Presence of hyperventilation in patients with asthma-like symptoms but negative asthma test responses: provocation with voluntary hyperventilation and mental stress. J Allergy Clin immunol, 1999 Apr, 103: 4, 601-8.

RITZ, T. & STEPTOE, A. Emotion and pulmonary function in asthma: reactivity in the field and relationship with laboratory induction of emotion. Psychosom Med. 2000 Nov-Dec; 62(6): 808-15.

RITZ, T. et al. Emotions and stress increase respiratory resistance in asthma. Psychosom Med. 2000 May-Jun; 62(3): 401-12.

RIVIER, C. Alcohol stimulates ACTH secretion in the rat: mechanisms of action and interactions with other stimuli.Alcohol Clin Exp Res. 1996 Apr; 20(2): 240-54.

RIVIER, C. et al. Effect of ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat: role of corticotropin-releasing factor (CRF). J Pharmacol Exp Ther. 1984 Apr; 229(1): 127-31.

ROBBINS, L. Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients. Headache, 1994 Apr, 34: 4, 214-6.

ROBERTS THOMSON, I.C. et al. Responses to cholecystokinin octapeptide in patients with functional abdominal pain syndromes. J Gastroenterol Hepatol, 1992 May, 7: 3, 293-7.

ROBERTS, A. et al. Stress and the periodontal diseases: effects of catecholamines on the growth of periodontal bacteria in vitro. Oral Microbiol Immunol. 2002 Oct; 17(5): 296-303.

ROBERTS, F.D. et al. Self-reported stress and risk of breast cáncer. Cáncer, 1996Mar, 77: 6, 1089-93.

ROBINSON, F.P. et al. Stress reduction and HIV disease: a review of intervention studies using a psychoneuroimmunology framework. J Assoc Nurses AIDS Care, 2000 Mar, 11: 2, 87-96.

ROBINSON, M.B. "Transmisión sináptica: aminoácidos". En Bases Biológicas de la función normal y patológica del cerebro. Frazer A./Molinoff P.B./Winokur A. Espaxs. Barcelona. 1996.

ROBINSON, N. & FULLER, J.H. Role of life events and difficulties in the onset of diabetes mellitus. J Psychosom Res. 1985; 29(6): 583-91.

ROBINSON, N. et al. Psychosocial factors and the onset of type 1 diabetes. Diabet Med. 1989 Jan-Feb; 6(1): 53-8.

ROCCO, P.L. et al. Psychiatric symptoms and psychological profile of patients with near fatal asthma: absence of positive findings. Psychoter Psychosom, 1998, 67: 2, 105-8.

ROCKSTROH, J.K. et al. Stress response pattern in obesity and systemic hypertension. Am J Cardiol, 1992 Oct 15, 70: 11, 1035-9.

RODRIGO MORENO, M. et al. "Síndrome de intestino irritable". En Avances en Gastroenterología. Díaz-Rubio vol. II. Jarpyo Editores. 1985.

RODRÍGUEZ DE FONSECA, F. et al. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. Science, 1997 Jun, 276: 5321, 2050-4.

RODRÍGUEZ DE FONSECA, F. Participación del sistema límbico en la neurobiología de la adicción. En Aspectos básicos y clínicos sobre la neurobiología de la adicción. Fundación Dr. Antonio Estévez. 2003.

RODRÍGUEZ DE FONSECA, F. Sistema endocannabinoide y control de la ingesta. Rev. Med. Univ. Navarra/vol 48, nº 2, 2004, 18-23.

RODRÍGUEZ DE LA SERNA, A. Síndrome de Raynaud. Edika-Med. Barcelona. 1990.

RODRÍGUEZ MUÑOZ, A. Valoración del daño psíquico y emocional en víctimas de acoso psicológico en el trabajo.

RODRÍGUEZ SANCHEZ, J.L. "Enfermedades autoinmunes". En Medicina Interna Farreras/Rozman. Vol.I. 13 edición. Mosby-Doyma Libros. 1995.

RODRÍGUEZ VELA, L. et al. "Anatomía e inervación peneana". En Disfunciones de la erección: Diagnóstico y Tratamiento. ENE Ediciones. Madrid. 1993.

RODRÍGUEZ VELA, L.; CAVERO REBOLLO, O.; BLÁS MARÍN, M.; LIÉDANA TORRES, J.M. "Disfunción erectil: etiología y técnicas diagnósticas básicas". En Disfunciones de la erección: Diagnóstico y Tratamiento. ENE Ediciones. Madrid. 1993.

RODRÍGUEZ-MARÍN, J. "Estrategias de afrontamiento y salud mental". En Influencias sociales y psicológicas en la salud mental. Siglo XXI de España Editores. Madrid. 1992.

RODRIGUEZ-PINILLA, E. & MARTINEZ-FRIAS, M.L. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. Teratology. 1998 Jul; 58(1): 2-5.

ROGERS, M.P. et al. Effect of psychological stress on the induction of arthritis in rats. Arthritis Rheum, 1980 Dec, 32: 12, 1337-42.

ROGLER, G. et al. Cytokines in inflammatory bowel disease. World J Surg, 1998 Apr, 22: 4, 382-9.

ROHDE, W. et al. Acute effects of maternal stress on fetal blood catecholamines and hypothalamic LH-RH content. Exp Clin Endocrinol, 1983 Nov, 82: 3, 268-74.

ROHLEDER, N. et al. Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: an indicator of sympathetic activity? Ann N Y Acad Sci. 2004 Dec; 1032: 258-63.

ROIG ESCOFET, D. Reumatología en la Consulta Diaria. Espaxs. Barcelona. 1997.

ROJO, L. et al. Influence of stress in the onset of eating disorders: data from a two-stage epidemiologic controlled study. Psychosom Med. 2006 Jul-Aug; 68(4): 628-35.

ROJO-MORENO, J.L. et al. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998 Dec; 86(6): 687-91.

ROLLS, E.T.; MORA, F. "Hambre, sed y saciedad". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

ROMASHKOVA, J: A: & MAKAROV. S.S. NF-kappaB is a target of AKT in anti-apoptotic PDGF signalling. Nature. 1999 Sep 2; 401(6748): 86-90.

ROMERA, E. Neurofisiología del dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor. 7: Supl. II, 11-17 2000.

ROMERO ADRIÁN, T. et al. Melatonina y cáncer de mama. Gac. Méd. Caracas, jul. 2002, vol. 110, nº 3, p.305-309.

ROMERO FORTUNEZ, C. & CHARRO SALGADO, A.L. "Enfermedades de la neurohipófisis". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo II. Panamericana. Madrid. 1996.

ROMERO, L.M. et al. Possible mechanism by wich stress accelates growth of virally derived tumors. Proc Natl Acad Sci USA, 1992 Nov, 89-22, 11084-7.

RONAN, K.R. The effects of a series of volcanic eruptions on emotional and behavioural functioning in children with asthma. N Z Med J, 1997 Apr, 110: 1042, 145-7.

RONN, L.C. et al. The neural cell adhesion molecule (NCAM) in development and plasticity of the nervous system. Exp Gerontol. 1998 Nov-Dec; 33(7-8): 853-64.

ROOD, Y.R. The effects of stress and relaxation on the in vitro immune response in man: a meta-analytic study. J Behav Med, 1993 Apr, 16: 2, 163-81.

ROOZENDAAL, B. et al. Cardiac, neuroendocrine, and behavioral effects of central amygdaloid vasopressinergic and oxytocinergic mechanisms under stress-free conditions in rats. Brain Res Bull, 1993, 32: 6, 573-9.

ROOZENDAAL, B. et al. Central amygdala lesions affect behavioral and autonomic balance during stress in rats. Physiol Behav, 1991 Oct, 50: 4, 777-81.

ROOZENDAAL, B. et al. The role of the central amygdala in stress and adaption. Acta Physiol Scand Suppl, 1997, 640: 51-4.

ROSCH, P.J."Future Directions in Psychoneuroimmunology: Psychoelectroneuroimmunology?". En Stress, the Immune System and Psychiatry. B.E. Leonard/K. Miller. Wiley.1995.

ROSENBLATT, M. "Los péptidos opiáceos endógenos". En Harrison: Principios de Medicina Interna. Braunwald/Esselbacher/Petersdorf/Wilson/Martin/Fauci. Interamericana / Mc Graw-Hill. Undécima edición (7ª en español). Tomo II. 1989.

ROSENFELD, J.A. Tratamiento de la menorragia debida a hemorragia uterina disfuncional. American family Physician (esp.) vol. 4, nº 1, Ene/Feb 1997, 39-47.

ROSENGREN, A. et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004 Sep 11-17; 364(9438): 953-62.

ROSENMAN, R.H. Relationships of neurogenic and psychological factors to the regulation and variability of serum lipids. Stress Medicine, vol. 9: 133-140 (1993).

ROSENSTOCK, S.J. et al. Does Helicobacter pylori infection explain all socio-economic differences in peptic ulcer incidence? Genetic and psychosocial markers for incident peptic ulcer disease in a large cohort of Danish adults. Scand J Gastroenterol. 2004 Sep; 39(9): 823-9.

ROSMOND, R. & BJORNTORP, P. Psychosocial and socio-economic factors in women and their relationship to obesity and regional body fat distribution. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999 Feb; 23(2): 138-45.

ROSVALL, M. et al Work-related psychosocial factors and carotid atherosclerosis. Int J Epidemiol. 2002 Dec; 31(6): 1169-78.

ROTÉS QUEROL, J. "Síndrome psicógeno del aparato locomotor" En Reumatología Clínica. Rotés Querol J. Espaxs.Barcelona. 1983.

ROTÉS QUEROL, J. El síndrome psicógeno del aparato locomotor. Medicina Integral. Vol 12, 7, Oct, 1988.

ROTH, M. Transcription factors: are they a real target for future therapeutic strategies? Pharmacolgyonline 1: 45-66 (2005).

ROTHROCK, N.E. et al. Stress and symptoms in patients with interstitial cystitis: a life stress model. Urology. 2001 Mar; 57(3): 422-7.

ROUGÉ PONT, F. et al. Stress-induced sensitization and glucocorticoids. II. Sensitization of the increase in extracellular dopamine induced by cocaine depends on stress-induced corticosterone secretion. J Neurosci, 1995 Nov, 15: 11, 7189-95.

ROUGHTON, E.C. et al. Maternal endocrine activation during pregnancy alters neurobehavioral state in primate infants. Am J Occup Ther, 1998 Feb, 52: 2, 90-8.

ROUPE VAN DER VOORT, C et al. Stress induces increases in IL-6 production by leucocytes of patients with the chronic inflammatory disease juvenile rheumatoid arthritis: a putative role for alpha(1)-adrenergic receptors. J Neuroimmunol. 2000 Oct 2; 110(1-2): 223-9.

ROUSSEAU, D. et al. Is a dietary n-3 fatty acid supplement able to influence the cardiac effect of the psychological stress? Mol Cell Biochem, 1998 Jan, 178: 1-2, 353-66.

ROUTIER, A. "Le stress.I. Rappel du Concept". En Santé mentale en millieu de travail. Thème nº 3. XXI Journées Nationales, Rouen 1990.

ROXBURGH, S. Gender differences in the effect of job stressors on alcohol consumption. Addict Behav, 1998 Jan, 23: 1, 101-7.

ROY, M.P. et al. Psychological, cardiovascular, and metabolic correlates of individual differences in cortisol stress recovery in young men. Psychoneuroendocrinology. 2001 May; 26(4): 375-91.

ROY, S. et al. Wound site neutrophil transcriptome in response to psychological stress in young men. Gene Expr. 2005; 12(4-6): 273-87.

ROY-BYRNE. P. The missing link between stress and disease? Journal Watch Psychiatry March 20, 2003.

ROZANSKI, A et al. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation. 1999 Apr 27; 99(16): 2192-217.

ROZANSKI, A. et al. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. N Engl J Med, 1988 Apr 21, 318: 16, 1005-12.

ROZANSKI, A. et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. J Am Coll Cardiol. 2005 Mar 1; 45(5): 637-51.

ROZNIECKI, J.J. et al. Elevated mast cell tryptase in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. Ann Neurol. 1995 Jan; 37(1): 63-6.

RUBIA, F.J. "Actividad eléctrica cerebral". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

RUBIA, F.J. "La neurona y las células de glía". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F: McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

RUBINO, V. E. et al. Mental stress and ambulatory monitoring of arterial pressure. Cardiología, 1991 Aug, 36: 8, 637-42.

RÜDDEL, H. et al. Hemodynamic response patterns to mental stress: diagnostic and therapeutic implications. Am Heart J, 1988 Aug, 116: 2 Pt 2, 617-27.

RÜDDEL, H. et al. Impact of antihypertensive therapy on blood pressure reactivity during mental stress. J Hum Hyoertens, 1988 Mar, 1: 4, 259-65.

RUF, S. et al. Stress-induced changes in the functional electromyiographic activity of the masticatory muscles. Acta Odontol Scand, 1997 Jan, 55: 1, 44-8.

RUGH, J.D. et al. The effects of psychological stress on electromyographic activity and negative affect in ambulatory tension-type headache patients. Headache, 990 Mar, 30-4, 216-9.

RUIZ DE GORDOA, J.C. et al. Modification of rat plasma lipoproteins induced by acute immobilization stress. Psychosom Med, 1994 Nov, 56: 6, 486-92.

RUIZ, R.J. et al. Predicting risk of preterm birth: the roles of stress, clinical risk factors, and corticotropin-releasing hormone. Biol Res Nurs. 2002 Jul; 4(1): 54-64.

RUSCHITZKA, F.T. et al. The endothelium in coronary artery disease. Cardiology, 1997, 88 Suppl 3: 3-19.

RUSSO, P.A. et al. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. Australas J Dermatol. 2004 Aug; 45(3): 155-9; quiz 160-1.

RUSSO, S. et al. Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states. Psychosom Med. 2003 Jul-Aug; 65(4): 665-71.

RUTKOWSKI, P. et al. Cytokine serum levels in soft tissue sarcoma patients: correlations with clinico-pathological features and prognosis. Int J Cancer. 2002 Aug 1; 100(4): 463-71.

RUTLEDGE, T. et al. Psychological risk factors may moderate pharmacological treatment effects among ischemic heart disease patients. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. Psychosom Med. 1999 Nov-Dec; 61(6): 834-41.

RYABININ, A.E et al. Alcohol selectively attenuates stress-induced c-fos expression in rat hippocampus. J Neurosci, 1995 Jan, 15: 1 Pt 2, 721-30.

RYABININ, A.E. et al. Differential sensitivity of c-Fos expression in hippocampus and other brain regions to moderate and low doses of alcohol. Mol Psychiatry, 1997 Jan, 2: 1, 32-43.

RYBAKOWSKI, J. Progress in reasearch on etiopathogenesis of schizophrenia in recent decades. Psychiatr Pol, 1997 Sep, 31: 5, 513-26.

SABA, S. et al. Effects of estrogen on cardiac electrophysiology in female mice. J Cardiovasc Electrophysiol. 2002 Mar; 13(3): 276-80.

SABAN, R. et al. Mast cells mediate substance P-induced bladder inflammation through an NK(1) receptor-independent mechanism. Am J Physiol Renal Physiol. 2002 Oct; 283(4): F616-29.

SABROE, R.A. et al. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. Arch Dermatol, 1997 Aug, 133: 8, 1003-8.

SAENZ DE TEJADA GORMAN, I. "Fisiología de la erección del pene". En Disfunciones de la erección: Diagnóstico y Tratamiento. ENE Ediciones. Madrid. 1993.

SAEZ-RODRIGUEZ, M. et al. The role of psychological factors in palmoplantar pustulosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002 Jul; 16(4): 325-7.

SAID, S.A. et al. Role of endogenous endothelin-1 in stress-induced gastric mucosal damage and acid secretion in rats. Regul Pept, 1998 Jan, 73: 1, 43-50.

SAINT-MEZARD, P. et al. Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions in vivo. J Immunol. 2003 Oct 15; 171(8): 4073-80.

SAINZ SAMITIER, R., SAPERAS FRANCH, E., PIQUEBADIA, J.M. "Enfermedades del estómago y del duodeno". En Medicina Interna. Farreras/Rozman. Vol I. 13 edición. Mosby-Doyma Libros. 1995.

SAINZ SAMITIER, R. & BLÁS LAUSIN, J.M. "Dispepsia no ulcerosa". En Aspecto Humano de la Patología Gastrointestinal. Consejos prácticos. Glaxo. 1995.

SÁIZ MARTÍNEZ, P.A. et al. Avances neurobiológicos en el trastorno de estrés postraumático. 2º Congreso Virtual de Psiquiatría. Interpsiquis 2001.

SAKAMI, S. et al. Psychological stress increases human T cell apoptosis in vitro. Neuroimmunomodulation. 2002-2003; 10(4): 224-31.

SAKUTA, M. Tension type headache with special reference to muscle abnormality. Rinsho Shinkeigaku, 1995 Dec, 35: 12, 1339-41.

SALANOVA, M et al. El proceso de "Tecnoestrés" y estrategias para su prevención (I). Prevención, Trabajo y Salud. 1999, 1, 18-28.

SALAS, M. et al. Liver ultrastructure during acute stress. Pathol Res Pract. 1980; 167(2-4): 217-33.

SALASUBRAMANIAM, A.A et al. Neuropeptide Y family of hormones: receptor subtypes and antagonists. Peptides, 1997, 18: 3, 445-57.

SALEM, M.L. Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2004 Mar; 3(1): 97-104.

SALINAS J. "Incontinencia urinaria. Generalidades". Lab. Cusi.1990.

SALZER, B.A. et al. Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with impaired catecholamine metabolism. Dermatology, 1995, 190: 2, 109-15.

SAMANIEGO ARRILLANA, E. Acrosíndromes distónicos paroxísticos, Edika-Med. Barcelona. 1990.

SAMIY, A.H. "Problemas constitucionales e inespecíficos: diaforesis". En Diagnóstico Clínico en Medicina. Samiy A.M. Doyma. Barcelona. 1992.

SAMSON, W.K. et al. Central mechanisms for the hypertensive effects of preproadrenomedullin-derived peptides in conscious rats. Am J Physiol. 1998 May; 274(5 Pt 2): R1505-9.

SAMUELSSON, A.M. et al. Prenatal exposure to interleukin-6 results in hypertension and increased hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in adult rats. Endocrinology. 2004 Nov; 145(11): 4.897-911.

SAN JOSE, B. et al. Adverse working conditions and alcohol use in men and women. Alcohol Clin exp Res 2000 Aug; 24(8): 1207-13.

SAN MARTÍN-CLARK, O. et al. Farmacología de la histamina. Fármacos antihistamínicos H1. Jano 13-19, mayo 1994. vol XLVI, 1082: 43-54.

SÁNCHEZ PLANELL, L. Trastornos del sueño. Medicine., 70. 1986. 4ª Edición. 2863- 2892.

SÁNCHEZ RODRÍGUEZ, A. & DE PORTUGAL ÁLVAREZ. "Lupus eritematoso diseminado". En Medicina Interna. Díaz Rubio M./ Espinós D. Panamericana. Tomo II. 1996. 2809-2815.

SÁNCHEZ VELASCO, P. & LEYRA COBIÁN, E. "Los interferones y su biología". En Melanoma Maligno. Moyano A.J. Ed. Argón. 1997.

SÁNCHEZ-MARGALET, V. et al. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. Clin Exp Immunol. 2003 Jul; 133(1): 11-9.

SÁNCHEZ-NAVARRO, J.P. & ROMÁN, F. Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en la experiencia y expresión emocional. Anales de Psicología 2004, vol 20, nº2 (diciembre), 223-240.

SANDBERG, S. et al. Asthma exacerbations in children immediately following stressful life events: a Cox's hierarchical regression. Thorax. 2004 Dec; 59(12): 1046-51. Erratum in: Thorax. 2005 Mar; 60(3): 261.

SANDBERG, S. et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. The Lancet, vol 356, 9234, Sep. 2000, 982-987.

SANDERS, B.J. et al. Central amygdaloid lesions attenuate cardiovascular responses to acute stress in rats with borderline hypertension. Physiol Behav, 1994 Oct, 56: 4, 709-13.

SANDERS, K.A. et al. A prospective study of psychosocial stress and fertility in women. Hum Reprod, 1997 Oct, 12: 10, 2324-9.

SANDERS, V.M. et al. Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. J Immunol, 1997 May, 158: 9, 4200-10.

SANDI, C. Stress, cognitive impairment and cell adhesion molecules. Nat Rev Neurosci. 2004 Dec; 5(12): 917-30.

SANDÍN FERRERO, B. "Estrés y salud: factores que intervienen en la relación entre el estrés y la enfermedad física". En Estrés y Psicopatología. Buendía Vidal J. Ed. Pirámide. Madrid. 1993.

SANDMAN, C.A. et al. Maternal stress, HPA activity, and fetal/infant outcome. Ann N Y Acad Sci, 1997 Apr, 814: 266-75.

SANDYK, R. Tryptophan availability and the susceptibility to stress in multiple sclerosis: a hypothesis. Int J Neurosci, 1996 Jul, 86: 1-2, 47-53.

SANER, H. et al. Stress as cardiovascular risk factor. Schweiz Med Wochenschr, 1997 Aug, 127: 34, 1391-9.

SANICO, A.M. et al. Dose-dependent effects of capsaicin nasal challenge: in vivo evidence of human airway neurogenic inflammation. J Allergy Clin Immunol, 1997 Nov, 100: 5, 632-41.

SANICO, A.M. et al. Neural hyperresponsiveness and nerve growth factor in allergic rhinitis. Int Arch Allergy Immunol, 1999 Feb, 118: 2-4, 154-8.

SANICO, A.M. et al. Plasma extravasation through neuronal stimulation in human nasal mucosa in the setting of allergic rhinitis. J Appl Physiol, 1998 Feb, 84: 2, 537-43.

SANTOS, A.M. et al. Grave's disease and stress. Acta Med Port. 2002 Nov-Dec; 15(6): 423-7.

SANTOS, J. et al. Release of mast cell mediators into the jejunum by cold pain stress in humans. Gastroenterology, 1998 Apr, 114: 4, 640-8.

SARABI, M. & LIND, L. Mental stress opposes endothelium-dependent vasodilation in young healthy individuals. Vasc Med. 2001; 6(1): 3-7.

SARID, O. et al. Epstein-Barr virus specific salivary antibodies as related to stress caused by examinations. J Med Virol. 2001 Jun; 64(2): 149-56.

SASAYAMA, S. et al. Vesnarinone: a potential cytokine inhibitor. J Card Fail, 1996 Sep, 2: 3, 251-8.

SASTRE, J. & USIETO, R. Factores psicosociales en el SIDA: apoyo social (I). S.I.D.A. Vol 4, nº 1, Enero 1991. 5-9.

SATO, H. et al. The expression of corticotropin-releasing hormone in melanoma. Pigment Cell Res. 2002 Apr; 15(2): 98-103.

SATO, N. & MYYAKE, S. Cardiovascular reactivity to mental stress: relationship with menstrual cycle and gender. J Physiol Anthropol Appl Human Sci. 2004 Nov; 23(6): 215-23.

SATO, Y. et al. Effects of long-term psychological stress on sexual behavior and brain catecholamine levels. J Androl, 1996 Mar, 17: 2, 83-90.

SATO, Y. et al. Psychological stress and sexual behavior in male rats (I). Sexual behavior in rats undergoing psychological or physical stress. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1992 Feb, 83: 2, 205-11.

SATO, Y. et al. Psychological stress and sexual behavior in male rats. II. Effect of psychological stress on dopamine and its metabolites in the critical brain areas mediating sexual behavior. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1992 Feb, 83: 2, 212-9.

SATOH, N. et al. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. Diabetes, 1999 Sep, 48: 9, 1787-93.

SATOH, N. The arcuate nucleus as a primary site of satiety effect of leptin in rats. Neurosci Lett, 1997 Mar, 224: 3, 149-52.

SAUL, A.N. et al. Chronic Stress and Susceptibility to Skin Cancer. J Natl Cancer Inst. 2005 Dec 7; 97(23): 1760-1767.

SAUNDERS, P.R. et al. Acute stressors stimulate ion secretion and increase epithelial permeability in rat intestine. Am J Physiol, 1994 Nov, 267: 5 Pt 1, G794-9.

SAUR, C.D. Depressive symptoms and outcome of coronary artery bypass grafting. Am J Crit Care. 2001 Jan; 10(1): 4-10.

SAUTER, S.L. et al. Factores psicosociales y de organización. Parte V. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Vol II.1 998.

SAWADA, S. et al. Antidiuretic hormone and psychosomatic aspects in Menière's disease. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh), 1997, 528: 109-12.

SAYAR, K. et al. Alexithymia and anger in patients with fibromyalgia. Clin Rheumatol. 2004 Oct; 23(5): 441-8. Epub 2004 Jun 30.

SCAMBIA, G. et al. Interleukin-6 serum levels in patients with gynecological tumors. Int J Cancer. 1994 May 1; 57(3): 318-23.

SCANTAMBURLO, G. et al. Role of the neurohypophysis in psychological stress. Encephale. 2001 May-Jun; 27(3): 245-59.

SCHABOWSKI, J. Selected socio-economic features and the prevalence of peptic ulcer among Polish rural population. Ann Agric Environ Med. 2002; 9(1): 79-84.

SCHÄFER, M. et al. Corticotropin-releasing factor in antinociception and inflammation. Eur J Pharmacol, 1997 Mar, 323: 1, 1-10.

SCHAMROTH, L. Trastornos del ritmo cardíaco. Jims. Barcelona. 1978.

SCHATZBERG, af. et al. Clinical efficacy of reboxetine in major depression. J Clin Psychiatry, 2000, 61 Suppl 10: 31-8.

SCHEDLOWSKI, M et al. Catecholamines modulate human NK cell circulation and function via splenn-independent beta 2-adrenergic mechanisms. J Immunol, 1996 Jan, 156: 1, 93-9

SCHEDLOWSKI, M. et al. Acute psychological stress increases plasma levels of cortisol, prolactin and TSH. Life Sci, 1992, 50: 17, 1201-5.

SCHEEN, A.J. Syndrome X, at the crossroads of metabolic and cardiovascular diseases. Rev Med Liege, 1998 Jan, 53: 1, 29-32.

SCHEICH, G. et al. Personality characteristic and serum IgE level in patients with atopic dermatitis. J Psychosom Res, 1993 Sep, 37: 6, 637-42.

SCHERNHAMMER, E.S. et al. Job stress and breast cancer risk: the nurses' health study. Am J Epidemiol. 2004 Dec 1; 160(11): 1079-86.

SCHERNHAMMER, E.S. et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. J Natl Cancer Inst. 2003 Jun 4; 95(11): 825-8.

SCHERNHAMMER, E.S. et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. J Natl Cancer Inst. 2001 Oct 17; 93(20): 1563-8.

SCHERWITZ, LW. et al. Hostility and health behaviors in young adults: the Cardia Study Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. Am J Epidemiol, 1992 Jul, 136: 2, 136-45.

SCHEUER, D.A. et al. Repeated intermittent stress exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol, 1998 Feb, 274: 2 Pt 2, R470-5.

SCHINS, A. et al. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT2A receptor as missing link? Psychosom Med. 2003 Sep-Oct; 65(5): 729-37.

SCHLEIFER, S.J. et al. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. JAMA. 1983 Jul 15; 250(3): 374-7.

SCHMADER, K. et al. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? J Am Geriatr Soc, 1990 Nov, 38: 11, 1188-94.

SCHMALING, K.B. et al. Asthma and panic disorder. Arch Fam Med, 1997 Jan, 6: 1, 20-3.

SCHMID OTT, G. et al. Stress-induced endocrine and immunological changes in psoriasis patients and healthy controls. A preliminary study. Psychother Psychosom, 1998, 67: 1, 37-42.

SCHMID-OTT, G. et al. Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2001 Jan; 107(1): 171-7.

SCHMID-OTT, G. et al. Stress-induced endocrine and immunological changes in psoriasis patients and healthy controls. A preliminary study. Psychother Psychosom. 1998; 67(1): 37-42.

SCHMIEDER, R.E. et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor on renal haemodynamics during mental stress. J Hypertens, 1966 Oct, 14: 10, 1201-7.

SCHMIEDER, R.E. et al. Impact og angiotensin converting enzyme inhibition on the haemodynamic profile during laboratory stress tests. J Hum Hypertens, 1992 Jun, 6: 3, 227-32.

SCHMIEDER, RE . et al. Glomerular hyperfiltration during sympathetic nervous system activation in early essential hypertension. J Am Soc Nephrol, 1997 Jun, 8: 6, 893-900.

SCHMITT, C. et al. Stress and the onset of sudden hearing loss and tinnitus. Int Tinnitus J. 2000; 6(1): 41-9.

SCHMUCKI, O. et al. Stress and urolithiasis. Urol Int, 1984, 39: 3, 159-64.

SCHNALL, P.L. et al. Job strain and cardiovascular disease. Annual Review of Public Health, 15, 1994, 381-411.

SCHNECK, M. J. Is psychological stress a risk factor for cerebrovascular disease? Neuroepidemiology, 1997, 16: 4, 174-9.

SCHNEIDER, G. & LEYENDECKER, S.S. Correlation between psychosocial factors and periodontal disease–a systematic review of the literature. Z Psychosom Med Psychother. 2005; 51(3): 277-96.

SCHNEIDER, M.L. et al . Growth and development following prenatal stress exposure in primates: an examination of ontogenetic vulnerability. Child Dev, 1999 Mar, 70: 2, 263-74.

SCHNEIDER, MG. & CHIRIBOGA, D.A. Associations of stress and depressive symptoms with cancer in older Mexican Americans. Ethn Dis. 2005 Autumn; 15(4): 698-704.

SCHNEIDER, R, H. et al. Lower lipid peroxide levels in practitioners of the Trascendental Meditation program. Psychosom Med, 1998 Jan-Feb; 60(1): 38-41.

SCHNEID-KOFMAN, N. & SHEINER, E. Does stress effect male infertility?—a debate. Med Sci Monit. 2005 Aug; 11(8): SR11-3. Epub 2005 Jul 25. Review.

SCHNURR, R.F. et al. Psychosocial correlates of temporomandibular joint pain and dysfunction. Pain, 1990 Aug, 42: 2, 153-65.

SCHÖDER, H. et al. Effect of mental stress on myocardial blood flow and vasomotion in patients with coronary artery disease. J Nucl Med, 2000 Jan, 41: 11, 121-6.

SCHÖDER, H. et al. Regulation of myocardial blood flow response to mental stress in healthy individuals. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000 Feb, 278: 2, H360-6.

SCHOLZEN, T. et al. Neuropeptides in the skin: interactions berween the neuroendocrine and the skin immune systems. Exp Dermatol, 1998 Apr, 7: 2-3, 81-96.

SCHRODER, S. et al. The ultrasonic measurement of the endothelial function of the brachial artery in suspected coronary heart disease. Dtsch Med Wochenschr. 1999 Jul 30; 124(30): 886-90.

SCHRODER, W. et al. Concomitant measurements of interleukin-6 (IL-6) in serum and peritoneal fluid of patients with benign and malignant ovarian tumors. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994 Jul; 56(1): 43-6.

SCHROEDER, S. et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. Am Heart J. 1999 Oct; 138(4 Pt 1): 731-9.

SCHUBERT, C. et al. Daily psychosocial stressors interfere with the dynamics of urine neopterin in a patient with systemic lupus erythematosus: an integrative single-case study. Psychosom Med. 1999 Nov-Dec; 61(6): 876-82.

SCHULER, J.L. et al. Cardiovascular recovery from stress and hypertension risk factors: a meta-analytic review. Psychophysiology, 1997 Nov, 34: 6, 649-59.

SCHULTE, W. et al. Pharmacological modulation of stress-induced cardiovascular hyperreactivity in essential hypertension. J Cardiovasc pharmacol, 1992, 19 Suppl 3, S70-3.

SCHÜNEMANN, H.J. et al. Oxidative stress and lung function. Am J Epidemiol, 1997 Dec, 146: 11, 939-48.

SCHUSSLER, G. & SCHUBERT, C. The influence of daily psychosocial stressors and associated emotions on the dynamic course of urine cortisol and urine neopterin in systemic lupus erythematosus: Experience taken from two «integrative single-case studies». Z Psychosom Med Psychother. 2001; 47(1): 58-79.

SCHWARTZ, A.R. et al. Toward a causal model of cardiovascular responses to stress and the development of cardiovascular disease. Psychosom Med. 2003 Jan-Feb; 65(1): 22-35.

SCHWARTZ, B.S. et al. Epidemiology of tension-type headache. JAMA, 1998 Feb, 279: 5, 381-3.

SCHWARTZ, C.E. et al. Stress and course of disease in multiple sclerosis. Behav Med. 1999 Fall; 25(3): 110-6.

SCHWARTZ, P.J. et al. Stress and sudden death. The case of the long QT syndrome. Circulation, 1991 Apr, 83: 4 Suppl, II71-80.

SCOPA, C.D. et al. Presence of immunoreactive corticotropin releasing hormone in thyroid lesions. Am J Pathol, 1994 Nov, 145: 5, 1159-67.

SCUTERI, A. et al. Anger inhibition potentiates the association of high end-tidal CO2 with blood pressure in women. Psychosom Med. 2001 May-Jun; 63(3): 470-5.

SECCHI, A.G. et al. A psychosomatic approach to idiopathic recurrences of anterior uveitis. Am J Ophthalmol, 1987 Aug, 104: 2, 174-8.

SECOR, V.. et al. Mast cells are essential for early onset and severe disease in a murine model of multiple sclerosis. J Exp Med. 2000 Mar 6; 191(5): 813-22.

SEELIGS, M.S. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions: preventive and therapeutic implications. J Am Coll Nutr, 1994 Oct, 13: 5, 429-46.

SEGERSTROM, S.C. & MILLER, G.E. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. Psychol Bull. 2004 Jul; 130(4): 601-30.

SEGOVIA CUBERO, J. & PERAIRA MORAL, R. Disfunción apical transitoria: un síndrome en transición hacia la edad adulta. Rev Esp Cardiol. 2004 Mar; 57(3): 194-7.

SEGUÍ BONIN, J.; COSÍN AGUILAR J.; GARCÍA CIVERA R.; HERNÁNDIZ MARTÍNEZ, A. "Control reflejo de la presión arterial y circulación periférica". En Síncope. Gª Civera R./Sanjuan Mañez R./Cosín Aguilar J./López Merino V. MCR. 1989.

SEIBT, R. et al. Effects of different stress settings on cardiovascular parameters and their relationship to daily life blkood pressure in normotensives, borderline hypertensives and hypertensives . Ergonomics, 1998 May, 41: 5, 634-48.

SEIDEL, A. et al. Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. Acta Psychiatr Scand. 1996 Sep; 94(3): 198-204.

SELF, D.W. & NESTLER, E.J. Relapse to drug-seeking: neural and molecular mechanism. Drug and alcohol dependence 51 (1998) 49-60.

SELO-OJEME, D.O. & ONWUDE, J.L. Interstitial cystitis. J Obstet Gynaecol. 2004 Apr; 24(3): 216-25.

SEMBA, J. et al. Nicotine withdrawal induces subsensitivity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to stress in rats : implications for precipitation of depression during smoking cessation. Psychoneuroendocrinology, 2004 Feb; 29(2): 215-26.

SENDO, F. et al. Modulation of neutrophil apoptosis by psychological stress and glucocorticoid. Int J Immunopharmacol, 1997 Sep, 19: 9-10, 511-6.

SENG, J.S. et al. Posttraumatic stress disorder and pregnancy complications. Obstet Gynaecol. 2001 Jan; 97(1): 17-22.

SEPA, A. et al. Mothers' experiences of serious life events increase the risk of diabetes-related autoimmunity in their children. Diabetes Care. 2005 Oct; 28(10): 2394-9.

SEPA, A. et al. Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. Diabetes Care. 2005 Feb; 28(2): 290-5.

SERRA CANER, J. et cols. "Disfunción eréctil peneana". Jano 13-19. Oct.1995. vol.XLIX, 1139, 83-95.

SERRANO RÍOS, M. El síndrome metabólico: ¿una versión moderna de la enfermedad ligada al estrés? Rev. Esp. Cardiol. 2005; 58(7): 768-71.

SERVANT, D. "Anxiété et troubles ansieux". En Stress, anxiété et pathologies Médicales. Servant D./Parquet Ph-J. Masson. París . 1995.

SERVANT, D. "Stress et réactions au stress". En Stress, anxiété et pathologies Médicales. Servant D./Parquet Ph-J. Masson. París . 1995.

SERVANT, D. & DUPUIS, B. "Les médicaments de l'anxiété". En Stress, anxiété et pathologies Médicales. Servant D./Parquet Ph-J. Masson. París . 1995.

SESSO, H.D. et al. Depression and the risk of coronary heart disease in the Normative Aging Study. Am J Cardiol, 1998 Oct, 82: 7, 851-6.

SESTITO, A. et al. Platelet reactivity in response to mental stress in syndrome X and in stable or unstable coronary artery disease. Thromb Res. 2005; 116(1): 25-31. Epub 2004 Nov 6.

SEWARD, J.P. "Estrés Profesional". En Medicina Laboral. Ladou J. Manual Moderno. México. 1993.

SGOIFO, A. et al. Incidence of arrhythmias and heart rate variability in wild-type rats exposed to social stress. Am J Physiol, 1997 Oct, 273: 4 Pt 2, H1754-60.

SGOIFO, A. et al. Vulnerability to arrhythmias during social stress in rats with different sympathovagal balance. Am J Physiol, 1998 Aug, 275: 2 Pt 2, H460-6.

SHAKHAR, G.; BEN ELIYAHU, S. In vivo beta-adrenergic stimulation suppresses natural killer activity and comprimises resistance to tumor metastasis in rats. J Immunol, 1998 Apr, 160: 7, 3251-8.

SHAN, J. et al. Autonomic and neuroendocrine actions of adrenomedullin in the brain: mechanisms for homeostasis. Regul Pept. 2003 Apr 15; 112(1-3): 33-40.

SHANKAR, S. & HANDA, R. Biological agents in rheumatoid arthritis. J Postgrad Med. 2004 Oct-Dec; 50(4): 293-9.

SHANKS, N. et al. Inflammatory disease as chronic stress. Ann N Y Acad Sci, 1998 May, 840: 599-607.

SHANSKY, R.M. et al. Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction. Mol Psychiatry. 2004 May; 9(5): 531-8.

SHAPIRA, L. et al. The effect of stress on the inflammatory responses to Prophyromonas gingivales in a mouse subcutaneous chamber model. J Periodontol, 1999 Mar, 70: 3, 289-93.

SHAPIRO, P.A. et al. Cardiac denervation and cardiovascular reactivity to psychological stress. Am J Psychiatry, 1994 Aug, 151: 8, 1140-7.

SHAPIRO, P.A. et al. Cerebral activation, hostility, and cardiovascular control during mental stress. J Psychosom Res. 2000 Apr-May; 48(4-5): 485-91.

SHARIAT, S.F. et al. Plasma levels of interleukin-6 and its soluble receptor are associated with prostate cancer progression and metastasis. Urology. 2001 Dec; 58(6): 1008-15.

SHARPE, T.M. et al. Reports of stress: a comparison between eating disordered and non-eating disordered adolescent. Child Psychiatry Hum Dev, 1997 Win, 28: 2, 117-32.

SHAVER, J.L. et al. Sleep, psychological distress, and stress arousal in women with fibromyalgia. Res Nurs Health, 1997 Jun, 20: 3, 247-57.

SHAW, C.R. The perimenopausal hot flash: epidemiology, phisiology, and treatment. Nurse Pract, 1997 Mar, 22: 3, 55-6, 61-6.

SHEHADEH, N. et al. Stress hyperglycemia and the risk for the development of type 1 diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab, 1997 May, 10: 3, 283-6.

SHEINER, E. et al. The relationship between occupational psychological stress and female fertility. Occup Med (Lond). 2003 Jun; 53(4): 265-9.

SHEINER, E. Potential association between male infertility and occupational psychological stress. J Occup Environ Med. 2002 Dec; 44(12): 1093-9.

SHEINER, E.K. et al. Potential association between male infertility and occupational psychological stress. J Occup Environ Med. 2002 Dec; 44(12): 1093-9.

SHEN, B.J. et al. Ethnic differences in cardiovascular responses to laboratory stress : a comparison between asian and white americans. Int J Behav Med. 2004; 11(3): 181-6.

SHEPS , DS. et al. Mental stress-induced ischemia and all-cause mortality in patients with coronary artery disease: Results from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia study. Circulation. 2002 Apr 16; 105(15): 1780-4.

SHEPS, D.S. et al. Psychophysical responses to a speech stressor: correlation of plasma beta-endorphin levels at rest and after psychological stress with thermally measured pain threshold in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1995 Jun; 25(7): 1499-503.

SHERIDAN, J.F. et al. Psychoneuroimmunology: stress effects on pathogenesis and immunity during infection. Clin Microbiol Rev. 1994 Apr; 7(2): 200-12.

SHERIDAN, J.F. et al. Social disruption, immunity, and susceptibility to viral infection. Role of glucocorticoid insensitivity and NGF. Ann N Y Acad Sci. 2000; 917: 894-905.

SHERMAN, J.J. et al. Effects of stretch-based progressive relaxation training on the secretion of salivary immunoglobulin A in orofacial pain patients. J Orofac Pain, 1997 Spr, 11: 2, 115-24.

SHERWOOD, A. et al. Endothelial function and hemodynamic responses during mental stress. Psychosom Med. 1999 May-Jun; 61(3): 365-70.

SHERWOOD, A. et al. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. J Am Coll Cardiol. 2005 Aug 16; 46(4): 656-9.

SHIAU, Y.Y. et al. An epidemiological study of temporomandibular disorders in university students of Taiwan. Community Dent Oral Epidemiol, 992 Feb, 20: 1, 43-7.

SHIGEMI, J. et al. The relationship between job stress and mental health at work. Ind Health, 1997, 35: 1, 29-35.

SHILY, B.G. Psychophysiological stress, elevated intraocular pressure, and acute closed-angle glaucoma. Am J Optom Physiol Opt, 1987 Nov, 64: 11, 866-70.

SHIMAMOTO, K. Insulin resistance syndrome and hypertension. Hokkadio Igaku Zasshi, 2000 Jan, 75: 1, 9-14.

SHIMAMOTO, K. Insulin sensitizer and hypertension. Nippon Rinsho, 2000 Feb, 58: 2, 416-20.

SHIN, L.M. et al. Hippocampal function in posttraumatic stress disorder. Hippocampus. 2004; 14(3): 292-300.

SHINOSAKI, T. et al. Circadian rhythm of plasma uric acid and handling stress-induced hyperuricemia in conscious cebus monkeys. Jpn J Pharmacol, 1992 Apr, 58: 4, 443-50.

SHIPTON, E. Controversies, new risk factors and the neuroendocrine approach to fibromyalgia: can therapeutic progress be made at last? N Z Med J. 2003 May 16; 116(1174): U439.

SHIROM, A. et al. Effects of work overload and burnout on cholesterol and triglycerides levels: the moderating effects of emotional reactivity among male and female employees. J Occup Health Psychol. 1997 Oct; 2(4): 275-88.

SHONO, T. et al. Does maternal stress induce abnormal descent of the testis in prepubertal rats? BJU Int, 1999 Aug, 84: 3, 353-6.

SHOR-POSNER, G. et al. Hypothalamic serotonin in the control of mental patters and macronutrient selection. Brain res Bull, 1986 Nov, 17: 5, 663-71.

SHORS, T.J. et al. Sex differences and opposite effects of stress on dendritic spine density in the male versus female hippocampus. J Neurosci. 2001 Aug 15; 21 (16): 6292-7.

SHOUPE, D. & LOBO, R.A. Evidence for altered catecholamine metabolism in polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1984 Nov 1; 150(5 Pt 1): 566-71.

SI, X.M. et al. Effects of cholecystokinin-8 induced gastric dysmotility on bile regurgitation during stress and molecular mechanisms. Regul Pept. 2006 Sep 11; 136(1-3): 64-71.

SIEGLER, I.C. et al. Hostility during late adolescence predicts coronary risk factors at mid-life. Am J Epidemiol, 1992 Jul, 136: 2, 146-54

SIEGRIST, J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. J Occup Health Psychol. 1996 Jan; 1(1): 27-41.

SIEGRIST, J. et al. Atherogenic risk in men suffering from occupational stress. Atherosclerosis. 1988 Feb; 69(2-3): 211-8.

SIEGRIST, J. et al. Chronic work stress in associated with atherogenic lipids and elevated fibrinogen in middle-age men. J Intern Med 1997 Aug, 242: 2, 149-56.

SIEGRITS, J. Emotions and health in occupational life: new scientific findings and policy implications. Patient Educ Couns, 1995 Jul, 25: 3, 227-36.

SIEVE, A.N. et al. Sex-dependent effects of chronic restraint stress during early Theiler's virus infection on the subsequent demyelinating disease in CBA mice. J Neuroimmunol. 2006 Jun 5

SILLABER, I. Enhanced and delayed stress-induced alcohol drinking in mice lacking functional CRH1 receptors. Science. 2002 May 3; 296(5569): 931-3.

SILVERMAN, D.H. et al. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. Gastroenterology, 1997 Jan, 112: 1, 64-72.

SINGH, A. et al. Biochemical indices of selected trace minerals in men: effect of stress. Am J Clin Nutr, 1991 Jan, 53: 1, 126-31.

SINGH, L.K. et al. Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: A link to neurogenic skin disorders. Brain Behav Immun, 1999 Sep, 13: 3, 225-39.

SINGH, L.K. et al. Potent mast cell degranulation and vascular permeability triggered by urocortin through activation of corticotropin-releasing hormone receptors. J Pharmacol Exp Ther, 1999 Mar, 288: 3, 1349-56.

SINGH, N. et al. Psychological stress and depression in older patients with intravenous drug use and humen immunodeficiency virus infection: implications for intervention. Int J STD AIDS, 1997 Apr, 8: 4, 251-5.

SINGH, V.B. et al. The increases in rat cortical and midbrain tryptophan hydroxylase activity in response to acute or repeated sound stress are blocked by bilateral lesions to the central nucleus of the amygdala. Brain Res, 1990 Oct 15, 530: 1, 49-53.

SIRAKOV, M. et al. Chronic stress and the degree of anxiety in girls with menstrual. Akush Ginekol (Sofia), 1989, 28: 2, 51-4.

SITA, A. et al. Estradiol, progesterone and cardiovascular response to stress.Psychoneuroendocrinology, 1996 Apr, 21: 3, 339-46.

SITA, A. & MILLER, SB. Estradiol, progesterone and cardiovascular response to stress.Psychoneuroendocrinology, 1996 Apr, 21: 3, 339-46.

SJÖSTRÖM, K. et al. Do pre-, early, and mid-pregnancy life events influence gestational length? J Psychosom Obstet Gynaecol, 1999 Sep, 20: 3, 170-6.

SKANTZE, H.B. et al. Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta1-adrenoceptor activation.Artherosclerosis, 1998 Jan, 136: 1, 153-61.

SKOOG, I. Status of risk factors for vascular dementia. Neuroepidemiology, 1998, 17: 1, 2-9.

SKOSNIK, P.D. et al. Modulation of attentional inhibition by norepinephrine and cortisol after psychological stress. Int J psychophisiol, 2000 Apr, 36: 1, 59-68.

SKOV, T. et al. Psychosocial and physical risk factorsfor muscuskeletal disorders of the neck, shoulders, and lower back in salespeople. Occup Environ Med, 1996 May, 53: 5, 351-6.

SKOVRON, M.L. Epidemiology of low back pain. Baillieres Clin Rheumatol, 1992Oct, 6: 3, 559-73.

SLATER, B.J. et al. Rectal hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. Int J Colorectal Dis, 1997, 12: 1, 29-32.

SLIPAK, O.E . Estrés Laboral. Alcmeon, 1996, 4, 1-9.

SLOAN, R.P. et al. Effect of mental stress throughout the day on cardiac autonomic control. Biol Psychol, 1994 Mar, 37: 2, 89-99.

SLOAN, R.P. et al. Relationships between circulating catecholamines and low frequency heart period variability as indices of cardiac sympathetic activity during mental stress. Psychosom Med. 1996 Jan-Feb; 58(1): 25-31.

SLOMINSKI, A. & WORTSMAN, J. Neuroendocrinology of the skin. Endocr Rev. 2000 Oct; 21(5): 457-87. Review. Erratum in: Endocr Rev 2002 Jun; 23(3): 364.

SLOMINSKI, A. et al. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. Physiol Rev. 2000 Jul; 80(3): 979-1020.

SLOMINSKI, A. et al. Expression of proopiomelanocortin (POMC)-derived melanocyte-stimulating hormone (MSH) and adrenocorticotropic hormone (ACTH) peptides in skin of basal cell carcinoma patients. Hum Pathol. 1999 Feb; 30(2): 208-15.

SLOTKOFF, A.T. et al. The relationship between fibromylagia and the multiple chemical sensitivity syndrome. Scand J Rheumatol, 1997, 26: 5, 364-7.

SMITH SWINTOSKY, V.L. et al. Metyrapone, an inhibitor of glucocorticoid production, reduces brain injury induced by focal and global ischemia and seizures. J Cereb Blood Flow Metab, 1996 Jul, 16: 4, 585-98.

SMITH, G.W. et al. Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. Neuron, 1998 Jun, 20: 6, 1093-102.

SMITH, M.A. et al. Maternal deprivation and stress induce immediate early genes in the infant rat brain. Endocrinology, 1997 Nov, 138: 11, 4622-8.

SMITH, M.A. Hippocampal vulnerability to stress and aging: possible role of neurotrophic factors. Behav Brain Res, 1996 Jun, 78: 1, 25-36.

SMITH, R. & THOMSON, M. Neuroendocrinology of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the puerperium. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1991 Mar, 5: 1, 167-86.

SMITH, S.S. et al. GABA(A) receptor alpha4 subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. Nature, 1998 Apr, 392: 6679, 926-30.

SMITHE, H.A. "Reumatismo no articular y síndromes musculoesqueléticos psicógenos". En Artritis y Enfermedades conexas. Mc Marty, Tomo III. Panamericana. 1983.

SMOLLER, J.W. et al. Panic, dysnea, and asthma. Curr Opin Pulm Med, 1998 Jan, 4: 1, 40-5.

SMYTH, J.M. et al. Daily psychosocial factors predict levels and diurnal cycles of asthma symptomatology and peak flow. J Behav Med, 1999 Apr, 22: 2, 179-93.

SMYTH, J.M. et al. Effects of writing about stressful experiences on symptom reduction in patients with asthma or rheumatoid arthritis: a randomized trial. JAMA. 1999 Apr 14; 281(14): 1304-9.

SMYTHE, J.W. et al. Median eminence corticotriphin-releasing hormone content following prenatal stress and neonatal hanling. Brain Res Bull, 1996, 40: 3, 195-9.

SNELL, R.S. Neuroanatomía Clínica. Ed. Médica Panamericana. Argentina. 1994.

SNYDER, B.K. et al. Effect of stress and other biopsychosocial factors on primary antibody response. J Adolesc Health Care, 1990 Nov, 11: 6, 472-9.

SNYDER, B.K. et al. Stress and psychosocial factors: effects on primary cellular immune response. J Behav Med, 1993 Apr, 16: 2, 143-61.

SOBRIAN, S.K. et al. Gestational exposure to loud noise alters the development and postnatal responsiveness of humoral and cellular components of the immune system in offspring. Environ Res, 1997, 73: 1-2, 227-41.

SOBRIAN, SK. et al. Influence of prenatal maternal stress on the immunocompetence of the offspring. Pharmacol Biochem Behav, 1992 Oct, 43: 2, 537-47.

SOBRINO, J. "¿Son útiles las técnicas de relajación contra el estrés?". En Decisiones Clínicas y Terapeúticas en el paciente hipertenso. Coca A./De La Sierra A. Jims. Barcelona. 1993.

SODERHOLM, J.D. & PERDUE, M.H. Stress and gastrointestinal tract. II. Stress and intestinal barrier function. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 Jan; 280(1): G7-G13.

SODERHOLM, J.D. et al. Neonatal maternal separation predisposes adult rats to colonic barrier dysfunction in response to mild stress. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002 Dec; 283(6): G1257-63.

SODERMAN, A.C. et al. Stress as a trigger of attacks in Meniere's disease. A Case-Crossover Study. Laryngoscope, 2004 Oct; 114(10): 1843-1848.

SOETEKOUW, P.M. et al. Autonomic function in patients with chronic fatigue syndrome. Clin Auton Res, 1999, 9: 6, 334-40.

SOHN, H.S. et al. Effect of immobilization stress on brain polyamine levels in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. Brain Res Bull. 2002 Mar 15; 57(5): 575-9.

SOLER ARGILAGA, C. Lipoproteínas plasmáticas y dislipoproteinemias. 1ª Edición. Toray. Barcelona. 1975.

SOLER SOLER, J.; PERMANYER MIRALDA, G. y CINCA, J. "Síncope". En cardiología. Bayés/Soler. Doyma. Barcelona. 1986.

SOLTESZ, G. et al. Non-genetic risk determinants for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Study Group. Acta Paediatr. 1994 Jul; 83(7): 730-5.

SONDERGAARD, H.P. et al. The inflammatory markers C-reactive protein and serum amyloid A in refugees with and without posttraumatic stress disorder. Clin Chim Acta. 2004 Apr; 342 (1-2): 93-8.

SONG, C. et al. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. J Affect Disord, 1998 Jun, 49: 3, 211-9.

SONINO, N. & FAGA, G.A. Psychosomatic aspects of Cushing's disease. Psychother Psychosom. 1998; 67(3): 140-6.

SONINO, N. et al. A role for life events in the pathogenesis of Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1993 Mar; 38(3): 261-4.

SONINO, N. et al. Life events in the pathogenesis of Graves' disease. A controlled study. Acta Endocrinol (Copenh), 1993 Apr, 128: 4, 293-6.

SONINO, N. et al. Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia. Eur J Endocrinol. 2004 Jul; 151(1): 61-5.

SONINO, N. et al. Psychosomatic aspects of Cushing`s disease. Psychother Psychosom, 1998, 67: 3, 140-6.

SONINO, N. et al. Stressful life events in the pathogenesis of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1988 Dec; 29(6): 617-23.

SOOD, A.K. et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. Clin Cancer Res. 2006 Jan 15; 12(2): 369-75.

SÖRENSEN, J. et al. Hyperexcitability in fibromyalgia. J Rheumatol, 1998 Jan, 25: 1, 52-5

SORIANO, V.; MARTÍN, R.; DEL ROMERO, J. "Cofactores. Progresadores rápidos y lentos". En Manual del SIDA. 2ª Edición. Idepsa. Madrid. 1997.

SOUFER, R. et al. Cerebral cortical hyperactivation in response to mental stress in patients with coronary artery disease. Proc Natl Sci U S A, 1998 May, 95: 11, 6454-9.

SOUSA, N. et al. Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. Neuroscience, 2000, 97: 2, 253-66.

SPANGLER, G. Psychological and physiological responses during an exam and their relation to personality characteristics. Psychoneuroendocrinology, 1977 Aug, 22: 6, 423-41.

SPANOS, C. et al. Stress-induced bladder mast cell activation: implications for intersticial cystitis. J Urol, 1997 Feb, 157: 2, 669-72.

SPECCHIA, G. et al. Mental stress as a provocative test in patients with various clinical syndromes of coronary heart disease. Circulation. 1991 Apr; 83(4 Suppl): II108-14.

SPENCE, J.D. et al. Effect of amlodipine on hemodynamic and endocrine responses to mental stress. Am J Hypertens. 2000 May; 13(5 Pt 1): 518-22.

SPENCE, J.D. et al. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 7. Recommendations on stress management. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. CMAJ, 1999 May, 160: 9 Suppl, S46-50.

SPENCE, J.D. Neurocardiology. Stress and atherosclerosis. Baillieres Clin Neurol, 1997 Jul, 6: 2, 275-82.

SPENCER, F.A. et al. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 1998 May, 31: 6, 1226-33.

SPERBER, J. et al. Psychological components and the role of adjunct interventions in chronic idiopathic urticaria. Psychother Psychosom. 1989; 51(3): 135-41.

SPIEGEL, D. & GIESE-DAVIS, J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. Biol Psychiatry. 2003 Aug 1; 54(3): 269-82.

SPIEGEL, D. & SEPHTON, S. Re: Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2002 Apr 3; 94(7): 530.

SPIEGEL, D. Cáncer and depression. Br J Psychiatry Suppl, 1996 Jun, : 30, 109-16.

SPIEGEL, D. et al. Effect of psychosocial treatment on survival of patient with metastatic breast cáncer. 1989 Oct 14, 888-891.

SPIEGEL, D. et al. Effects of psychological treatment in prolonging cáncer survival may be mediated by neuroimmune pathways. Ann N Y Acad Sci, 1998 May, 840: 674-83.

SPIEGEL, D. et al. Imagery and hypnosis in the treatment of cáncer patients. Oncology (Hunting), 1997 Aug, 11: 8, 1179-89; discussion 1189-95.

SPIEGEL, K. et al. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet, 1999 Oct, 354: 9188, 1435-9.

SPIEKER, L.E. et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. Circulation. 2002 Jun 18; 105(24): 2817-20.

SPIERINGS, E.L. et al. Presentation of chronic daily headache: a clinical study. Headache, 1998 Mar, 38: 3, 191-6.

SPIERINGS, E.L. et al. Psychophisical precedents of migraine in relation to the time of onset of the headache: the migraine time line. Headache, 1997 Apr, 37: 4, 217-20.

SPINA, M. et al. Appetite-suppresing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. Science, 1996 Sep, 273-5281, 1561-4.

SPINEDI, E. et al. A regulatory loop between the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and circulating leptin: a physiological role of ACTH. Endocrinology, 1998 Sep, 139: 9, 4016-20.

SREBRNIK, A. & BRENNER, S. Pemphigus vulgaris and Stress: A Psychological Evaluation of 17 Cases. Dermatologie and Psychosomatik 2001; 2: 191-194.

SRIRAM, T.G. et al. "The effects of stress on the respiratory system". En Handbook of Stress Medicine: an organ system approach. Hubbard JR/Workman EA. CRC Press LLC. 1998.

STACHER, G. Differential diagnosis of psychosomatic deglutition disorders. Wien Klin Wochenschr 1986 Oct 10; 98(19): 658-63.

STALLONE, D.D. & STUNKARD, A.J. "Obesidad". En Bases Biológicas de la función normal y patológica del cerebro. Frazer A./Molinoff P.B./Winokur A. Espaxs. Barcelona. 1996.

STAM, R. et al. Sensitization of the colonic response to novel stress after previous stressful experience. Am J Physiol, 1996 Nov, 271: 5 Pt 2, R1270-3.

STAM, R. et al. Trauma and the gut: interactions between stresful experience and intestinal function. Gut 1999; 40; 704-709.

STANFORD, S.C. et al. Psychological stress does not affect plasma catecholamines in subjects with cardiovascular disorder. Pharmacol Biochem Behav. 1997 Dec; 58(4): 1167-74.

STANGHELLINI, V. Dispepsia funcional. Gastrum. Abril 1986. 46-55.

STARK, J.L. et al. Social stress induces glucocorticoid resistance in subordinate animals. Horm Behav. 2001 Jun; 39(4): 247-57.

STEED P.A. Etiological factors and temporomandibular treatment outcomes: the effects of trauma and psychological dysfunction. Funct Orthod, 1997 Aug, 14: 4, 17-20, 22.

STEFANSKI, V. Social stress in laboratory rats: behavior, immune function, and tumor metastasis. Physiol Behav. 2001 Jun; 73(3): 385-91.

STEHOUWER, C.D. et al. Abnormalities of vascular function in hyperhomocysteinaemia: relationship to atherothrombotic disease. Eur J Pediatr, 1998 Apr, 157 Suppl 2: S107-11.

STEIMER, T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. Dialogues in clinical neurosciences. Vol 4, nº 3 2002.

STEIN BEHRENS, B. et al. Stress exacerbates neuron loss and cytoskeletal pathology in the hippocampus. J Neurosci, 1994 Sep, 14: 9, 5373-80.

STEIN, M.B. et al. Hippocampal volume in women victimized by chilchood sexual abuse. Psychol Med, 1997 Jul, 27: 4, 951-9.

STEINHOFF, M. et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. Arch Dermatol. 2003 Nov; 139 (11): 1479-88.

STELLIN, L. et al. Acute gastroduodenal lesions and stress. G Chir, 1997 Oct, 18: 10, 728-31.

STEPLEWSKI, Z. et al. Level of stress during pregnancy estimated by mothers and average weigth of newborns and frequency of low birth weigth. Ginekol Pol, 1998 Feb, 69: 2, 76-81.

STEPTOE, A et al. Acute Depressed Mood as a Trigger of Acute Coronary Syndromes. Biol Psychiatry. 2006 Jun 13

STEPTOE, A. & CROPLEY, M. Persistent high job demands and reactivity to mental stress predict future ambulatory blood pressure. J Hypertens. 2000 May; 18(5): 581-6.

STEPTOE, A. et al. Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels. Clin Sci (Lond). 2001 Aug; 101(2): 185-92.

STEPTOE, A. et al. Cardiovascular risk and responsivity to mental stress: the influence of age, gender and risk factors. J Cardiovasc Risk, 1996 Feb, 3: 1, 83-93.

STEPTOE, A. et al. Job strain, blood pressure and response to uncontrollable stress. J Hypertens, 1999 Feb, 17: 2, 193-200.

STEPTOE, A. et al. Stress, social support and health-related bahavior: a study of smoking, alcohol consumption and physical exercise. J Psychosom Res, 1996 Aug, 41: 2, 171-80.

STEPTOE, A. et al. The effects of tea on psychophysiological stress responsivity and post-stress recovery: a randomised double-blind trial. Psychopharmacology (Berl). 2006 Sep 30

STEPTOE, A. et al. The influence of abdominal obesity and chronic work stress on ambulatory blood pressure in men and women. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999 Nov, 23: 11, 1184-91.

STEPTOE, A. et al. The influence of psychological stress and socioeconomic status on platelet activation in men. Atherosclerosis. 2003 May; 168(1): 57-63.

STEPTOE, A. Stress, social support and cardiovascular activity over the working day. Int J Psychophysiol. 2000 Sep; 37(3): 299-308.

STERNBERG, E.M. et al. The stress response and the regulation of inflammatory disease. Ann Intern Med, 1992 Nov 15, 117: 10, 854-66.

STEWART, J. Pathways to relapse: the neurobiology of drug- and stress-induced relapse to drug-taking. J Psychiatry Neurosci, 2000 Mar, 25: 2, 125-36.

STEWART, M.W. et al. Differential relationships between stress and disease activity for immunologically distinct subgroups of people with rheumatoid arthritis. J Abnorm Psychol, 1994 May, 103: 2, 251-8.

STEWART, T. et al. Correlation of stress with outcome of radioiodine therapy for Graves'disease. J Nucl Med, 1985 Jun, 26: 6, 592-9.

STILLI, D. et al. Vulnerability to ventricular arrhythmias [corrected] and heterogeneity of action potential duration in normal rats. Exp Physiol. 2004 Jul; 89(4): 387-96. Epub 2004 Apr 1. Erratum in: Exp Physiol. 2004 Sep; 89(5): 637.

STIMPSON, N.J. et al. Psychiatric disorder in veterans of the Persian Gulf War of 1991. Systematic review. Br J Psychiatry. 2003 May; 182: 391-403.

STIP, E. et al. Organic personality syndrome in multiple sclerosis and effect of stress on recurrent attacks. Can J Psychiatry, 1994 Feb, 39: 1, 27-33.

STITES, D.P. "Métodos de Laboratorio Clínico para la detección de la inmunidad". En Inmunología Básica y Clínica. El Manual Moderno. México. 1993.

STITES, D.P.; TERR, A.I. Inmunología Básica y Clínica. El Manual Moderno. México. 1993.

STOFFEL-WAGNER, B. Neurosteroid metabolism in the human brain. Eur J Endocrinol. 2001 Dec; 145(6): 669-79.

STOHS, S.J. The role of free radicals in toxicity and disease. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 1995, 6: 3-4, 205-28.

STOLERU, S. et al. Psychological characteristics of infertile patients: discriminating etiological factors from reactive changes. J Psychosom Obstet Gynaecol.1996 Jun; 17(2): 103-18.

STOLERU, S. et al. Psychological factors in the aetiology of infertility: a prospective cohort study. Hum Reprod. 1993 Jul; 8(7): 1039-46.

STONE, A.A. et al. Daily events are associated with a secretory immune response to an oral antigen in men. Health Psychol, 1994 Sep, 13: 5, 440-6.

STONE, P.H. et al. Relationship among mental stress-induced ischemia and ischemia during daily life and during exercise: the Psychophysiologic investigations of Myocardial Ischemia (PIMI) study. J Am Coll Cardiol, 1999 May, 33: 6, 1476-84.

STONEY, C.M. et al. Cardiovascular stress responses among Asian Indian and European American women and men. Ann Behav Med. 2002 Spring; 24 (2): 113-21.

STONEY, C.M. et al. Lipid reactivity to stress: I. Comparisons of chronic and acute stress responses in middle-aged airline pilots. Health Psychol, 1999 May, 18: 3, 241-50.

STONEY, C.M. et al. Lipid reactivity to stress: II. Biological and behavioral influences. Health Psychol, 1999 May, 18: 3, 251-61.

STONEY, C.M. Plasma homocysteine levels increase in women during psychological stress. Life Sci, 1999, 64: 25, 2359-65.

STONEY, C.M. & HUGHES, J.W. Lipid reactivity among men with a parental history of myocardial infarction. Psychophysiology, 1999 Jul, 36: 4, 484-90.

STOUT, S.C.; KILTS, C.D.; NEMEROFF, C.B. "Neuropeptides and Stress. Preclinical Findings and Implications for Pathopysiology". En Neurobiological and Clinical Consequences of Stress. Friedman M.J./Charney D.S./Deutch A.Y. Lippincott-Raven Publishiers. Philadelphia. 1995.

STRANEVA, P. et al. Smoking, oral contraceptives, and cardiovascular reactivity to stress. Obstet Gynecol, 2000 Jan, 95: 1, 78-83.

STRAUB, R.H. How psychological stress via hormones and nerve fibers may exacerbate rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2005 Jan; 52(1): 16-26. Review.

STRAWN, W.B. et al. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. Circ Res, 1991 May, 68: 5, 1270-9.

STRENGE, H. The relationship between psychological stress and the clinical course of multiple sclerosis. An update. Psychother Psychosom Med psychol. 2001 Mar-Apr ; 51(3-4) : 166-75.

STRETTON, D. Non-adrenergic, non-cholinergic neural control of the airways. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1991 Oct, 18: 10, 675-84.

STRIANO, S. et al. Epilepsia arithmetices: study of four cases. Seizure, 1993 Mar, 2: 1, 35-43.

STRIEDER, T.G. Stress is not associated with thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid women. Brain Behav Immun. 2005 May; 19(3): 203-6.

STRIKE, P.C. & STEPTOE, A. Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia. Eur Heart J. 2003 Apr; 24(8): 690-703.

STRIKE, P.C. et al. Exaggerated platelet and hemodynamic reactivity to mental stress in men with coronary artery disease. Psychosom Med. 2004 Jul-Aug; 66(4): 492-500.

STRIKE, P.C. et al. Pathophysiological processes underlying emotional triggering of acute cardiac events. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Mar 14; 103(11): 4322-7.

STRONKS, D.L. et al. Serotoninergic, catechoalminergic, and cardiovascular reactions to mental stress in female migraine patients. A controlled study. Headache, 1998 Apr, 38: 4, 270-280.

STUBER, M.L. et al. Posttrauma symptoms in childhood leukemia survivors and their parents. Psychosomatics. 1996 May-Jun; 37(3): 254-61.

STUBER, M.L. et al. Predictors of posttraumatic stress symptoms in childhood cancer survivors. Pediatrics. 1997 Dec; 100(6): 958-64.

SU, C.T. Association between job strain status and cardiovascular risk in a population of Taiwanese white-collar workers. Jpn Circ J. 2001 Jun; 65(6): 509-13.

SU, C.T. et al. Arterial blood pressure and blood lipids as cardiovascular risk factors and occupational stress in Taiwan. Int J Cardiol. 2001 Dec; 81(2-3): 181-7.

SUÁREZ, C. "La hipertensión como factor de riesgo". En Clínicas Españolas de Medicina Interna I. Factores de riesgo vascular. Sociedad Española de Medicina Interna. ELA. 1993.

SUAREZ, J.E. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el síndrome de QT largo congénito. Revista Argentina de Cardiología.Marzo-Abril 2000, vol 68, nº 2; 171-174.

SUAREZ, L. et al. Maternal stress, social support, and risk of neural tube defects among Mexican Americans. Epidemiology. 2003 Sep; 14(5): 612-6.

SUDA, T. Functional evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Rinsho Byori, 1999 Dec, 47: 12, 1159-64.

SUDAKOV, K.V. Effects of acute emotional stress on the brain and autonomic variables. Baillieres Clin Neurol, 1997 Jul, 6: 2, 261-74.

SUDHIR, K. et al. Reduced dietary potassium reversibly enhances vasopresor response to stress in African Americans. Hypertension, 1997 May, 29: 5, 1083-90.

SUFFREDINI, A.F. et al. News insights into the biology of the acute phase response. J Clin Immunol, 1999 Jul, 19: 4, 203-14.

SUGO, N. et al. Social stress exacerbates focal cerebral ischemia in mice.Stroke. 2002 Jun; 33(6): 1660-4.

SULZER, D. et al. Dopamine neurons make glutamatergic synapses in vitro. J Neurosci, 1998 Jun, 18: 12, 4588-602.

SUNG, B.H. et al. Effects of cholesterol reduction on BP response to mental stress in patients with high cholesterol. Am J Hypertens, 1997 Jun, 10: 6, 592-9.

SUNG, B.H. et al. Estrogen improves abnormal norepinephrine-induced vasoconstriction in postmenopausal women. J Hypertens, 1999 Apr, 17: 4, 523-8.

SUNG, B.H. et al. Moderately obese, insulin-resistant women exhibit abnormal vascular reactivity to stress. Hypertension, 1997 Oct, 30: 4, 848-53.

SUTCLIFFE, J.G. & de LECEA, L. The hypocretins: setting the arousal threshold. Nat Rev Neurosci. 2002 May; 3(5): 339-49.

SUWAIDI, J.A. et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation. 2000 Mar 7; 101(9): 948-54.

SUZUKI, S. et al. Hanshin-Awaji aerthquake as a trigger for acute myocardial infarction. Am Heart J. 1997 Nov; 134(5 Pt 1): 974-7.

SWAIN, M.G. I. Stress and hepatic inflammation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000 Dec; 279(6): G1135-8.

SWANSON, J.M. et al. Clinical features and psychosocial factors in young adults with genital herpes. Image J Nurs Sch, 1995 Spr, 27: 1, 16-22.

SWANSON, J.W. "Migraña". En Hipertensión y Enfermedad Vascular. Cooke J.P./Frohlich E.D. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona. 1993.

SWARTZMAN, L.C. et al. Impact of stress on objetively recorded menopausal hot flushes and on flush report bias. Health Psychol, 1990, 9: 5, 529-45.

SWERDLOW, A. Shiff work and breast cancer: a critical review of the epidemiological evidence. Institute of Cancer Research. Research report 132, 2003.

SWIERGIEL, A.H. et al. Attenuation of stress-induced behavior by antagonism of corticotropin-releasing factor receptors in the central amygdala in the rat. Brain Res, 1993 Oct 1, 623: 2, 229-34.

TAAFFE, D.R. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000 Dec; 55(12): M709-15.

TACHE, Y. et al. Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 Feb; 280(2): G173-7.

TACHÉ, Y. et al. Corticotropin-releasing factor and the brain-gut motor response to stress. Can J Gastroenterol, 1999 Mar, 13 Suppl A: 18A-25A.

TACHÉ, Y. et al. Cyclic vomiting syndrome: the corticotropin-releasing-factor hypothesis. Dig Dis Sci, 1999 Aug, 44: 8 Suppl, 79S-86S.

TACHÉ, Y. et al. Role of CRF in stress-related alterations of gastric and colonic motor function. Ann N Y Acad Sci, 1993 Oct 29, 697: 233-43.

TACHIBANA, H. et al. The prevalence and pattern of insomnia in Japenese industrial workers: relationship between psychosocial stress and type of insomnia. Psychiatriy Clin Neurosci, 1998 Aug, 52: 4, 397-402.

TAGGART, P. et al. The effect of mental stress on the non-dipolar components of the T wave: modulation by hypnosis. Psychosom Med. 2005 May-Jun; 67(3): 376-83.

TAIEB, O et al. Posttraumatic stress symptoms after childhood cancer. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2003 Dec; 12(6): 255-64.

TAKADA, T. et al. Effect of restraint stress on the progression of experimental periodontitis in rats. J Periodontol. 2004 Feb; 75(2): 306-15.

TAKAI, N. et al. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. Arch Oral Biol. 2004 Dec; 49(12): 963-8.

TAKANO, S. et al. Effects of stress on the development of chronic pancreatitis. Pancreas, 1992, 7: 5, 548-55.

TAKETOMI, A. et al. Natural killer cell activity in patients with hepatocellular carcinoma: a new prognostic indicator after hepatectomy. Cáncer, 1998 Jul, 83: 1, 58-63.

TALLEY, N.J. et al. A prospective study of social factors and major life event stress in patients with dyspepsia of unknown cause. Scand J Gastroenterol, 1987 Apr, 22: 3, 268-72.

TALLEY, N.J. et al. Major life event stress and dyspepsia of unknown cause: a control study. Gut, 1986 Feb, 27: 2, 127-34.

TALLEY, N.J. Helicobacter pylori and dyspepsia. Yale J Biol Med, 1999 Mar, 72: 2-3, 145-51.

TAMARGO, J. & DELRON, E. "Electrofisiología cardíaca". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

TAMMINGA, C.A. Schizophrenia and glutamatergic transmission. Crit Rev Neurobiol, 1998, 12: 1-2, 21-36.

TANAKA, M. Stress and alcohol: research with experimental animals. Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkay Zasshi, 1998 Feb, 33: 1, 31-43.

TANAKA, T. et al. Expression of aggression attenuates both stress-induced gastric ulcer formation and increases in noradrenaline release in the rat amygdala assessed by intracraneal microdialysis. Phamacol Biochem Behav, 1998 Jan, 591: 1, 27-31.

TANAPAT, P. et al. Stress inhibits the proliferation of granule cell precursors in the developing dentate gyrus. Int J Dev Neurosci, 1998 Jun, 16: 3-4, 235-9.

TANEBE, K. et al. Effects of chronic stress on hypothalamic Interleukin-1beta, interleukin-2, and gonadotrophin-releasing hormone gene expression in ovariectomized rats. J Neuroendocrinol. 2000 Jan; 12(1): 13-21.

TARASENKO, L.M. et al. Reaction of the salivary glands to acute stress. Fiziol Zh 1990 Mar-Apr; 36 (2): 104-6.

TARASENKO, L.V. et al. The effect of prenatal stress on the development of hypophyseal gonadotropic function in male rats. Fiziol Zh Im I M Sechenova, 1996 Apr, 82: 4, 39-45.

TASHIRO, H. et al. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Coron Artery Dis. 2001 Mar; 12(2): 107-13.

TATARANNI, P.A. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. Proc. Natl. Acad. Sci, USA, April 1999, 96, 4569-4574.

TATTERSALL, R. et al. Course of brittle diabetes: 12 year follow up. BMJ, 1991 May, 302: 6787, 1240-3.

TAVAZZI, L. et al. Acute pulmonary edema provoked by psychologic stress. Report of two cases. Cardiology, 1987, 74: 3, 229-35.

TAVAZZI, L. et al. The role of psychologic stress in the genesis of lethal arrhythmias in patients with coronary artery disease. Eur Heart J, 1986 May, 7 Suppl A: 99-106.

TAXONERA SAMSÓ, C. & DÍAZ-RUBIO, M. "Enfermedad ulcerosa gastroduodenal". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

TAYAMA, J. et al. Higher plasma homocysteine concentration is associated with more advanced systemic arterial stiffness and greater blood pressure response to stress in hypertensive patients. Hypertens Res. 2006 Jun; 29(6): 403-9.

TAYLOR, M.M. & SAMSON, W.K. A possible mechanism for the action of adrenomedullin in brain to stimulate stress hormone secretion. Endocrinology. 2004 Nov; 145(11): 4890-6.

TAYLOR, M.M. et al. Actions of neuropeptide W in paraventricular hypothalamus: implications for the control of stress hormone secretion. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005 Jan; 288(1): R270-5.

TEDGUI, A. & MALLAT, Z. Atherosclerotic plaque formation. Rev Prat. 1999 Dec 1; 49(19): 2081-6.

TEJWANI, G.A. et al. Facilitation of dimethylbenz[a]anthracene-induced rat mammary tumorigenesis by restraint stress: role of beta-endorphin, prolactin and naltrexone. Carcinogenesis. 1991 Apr; 12(4): 637-41.

TEMKIN, N.R. et al. Stress as a risk factor for seizures among adults with epilepsy. Epilepsia, 1984 Aug, 25: 4, 450-6.

TEMPFER, C. et al. Serum evaluation of interleukin 6 in ovarian cancer patients. Gynecol Oncol. 1997 Jul; 66(1): 27-30.

TENNANT, C.C. & McLEAN, L. Mood disturbances and coronary heart disease: progress in the past decade. Med J Aust. 2000 Feb 21; 172(4): 151-2.

TENNANT, C.C. et al. Life event stress and myocardial reinfarction: a prospective study. Eur Heart J, 1994 Apr, 15: 4, 472-8.

TERR, A.I.; DUBEY, D.P.; YUNIS, E.J.; SLAVIN, R.G.; WALDMAN, R.H. "Influencias fisiológicas y ambientales en el sistema inmunitario". En Inmunología Básica y Clínica. El Manual Moderno. México. 1993.

TERRELL, D.F & MANUCK, S.B. Interactive influences of ethnicity, gender and parental hypertension on hemodynamic responses to behavioural challenge. Ethn Dis. 1996 Autumn; 6(3-4): 286-300.

TESHIMA, H. et al. Long-term follow-up investigation of the effects of the biopsychosocial approach (BPSA) to bronchial asthma. Fukuola Igaku Zasshi, 1991 Dec, 82-12, 609-17.

THALLER, V. et al. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of PTSD and psoriasis. Coll Antropol. 1999 Dec; 23(2): 611-9.

THEARIDES, T.C. et al. Stress-induced rat intestinal mast cell intragranular activation and inhibitory effect of sulfated proteoglycans. Dig Dis Sci, 1999 Aug, 44: 8 Suppl, 87S-93S.

THEILGAARD-MONCH, K. et al. The transcriptional activation program of human neutrophils in skin lesions supports their important role in wound healing. J Immunol. 2004 Jun 15; 172(12): 7684-93.

THEOHARIDES T.C. et al. Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects. Endocrinology, 1998 139: 1, 403- 413.

THEOHARIDES T.C. et al. Interstitial cystitis: a neuroimmunoendocrine disorder. Ann N Y Acad Sci, 1998 May, 840: 619-34.

THEOHARIDES, T.C. & COCHRANE, D.E. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. J Neuroimmunol. 2004 Jan; 146(1-2): 1-12.

THEOHARIDES, T.C. et al. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. Trends Pharmacol Sci. 2004 Nov; 25(11): 563-8.

THEOHARIDES, T.C. et al. Stress-induced intracranial mast cell degranulation: a corticotropin-releasing hormone-mediated effect. Endocrinology. 1995 Dec; 136(12): 5745-50.

THEOHARIDES, T.C. et al. The role of mast cells in migraine pathophysiology. Brain Res Brain Res Rev. 2005 Jul; 49(1): 65-76.

THEORELL, T. et al. Decision latitude, job strain, and myocardial infarction: a study of working men in Stockholm. The SHEEP Study Group. Stockholm Heart epidemiology Program. Am J Public Health. 1998 Mar; 88(3): 382-8.

THEORELL, T. et al. Decision latitude, job strain, and myocardial infarction: a study of working men in Stockholm. The SHEEP Study Group. Stockholm Heart epidemiology Program. Am J Public Health. 1998 Mar; 88(3): 382-8.

THEORELL, T. et al. Pain thresholds during standardized psychological stress in relation to perceived psychosocial work situation. Stockholm Music I Study Group. J Psychosom Res, 1993 Apr, 37: 3, 299-305.

THEORELL, T. et al. Slow-reacting immunoglobulin in relation to social support and changes in job strain: a preliminary note. Psychosom Med, 1990 Sep, 52: 5, 511-6.

THERNLUND, G.M. et al. Psychological stress and the onset of IDDM in children. Diabetes Care. 1995 Oct; 18(10): 1323-9.

THIELE, T.E. et al. Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. Nature. 1998 Nov 26; 396(6709): 366-9.

THILOTHAMMAL N. et al. Migraine in children. Indian Pediatric, 1994 Dec, 31-12, 1503-10.

THIN, R.N. et al. Chronic bacterial and non-bacterial prostatitis. Br J Urol, 1983 Oct, 55: 5, 513-8.

THOMAS, E. et al. Predicting who develops chronic low back pain in primary care: a prospective study. BMJ, 1999 Jun, 318: 7199, 1662-7.

THOMAS, T. & THOMAS, TJ. Polyamines in cell growth and cell death: molecular mechanisms and therapeutic applications. Cell Mol Life Sci. 2001 Feb; 58(2): 244-58.

THOMASON, B.T. et al. The relation between stress and disease activity in rheumatoid arthritis. J Behav Med, 1992 Apr, 15: 2, 215-20.

THOMPSON, G.R. Manual de hiperlipemias. Jarpyo Editores. Madrid.1991.

THOMPSON, S.C. et al. The stressors and stress of being HIV-positive. AIDS Care, 1996 Feb, 8: 1, 5-14.

THOMSEN, L.L. et al. Nitric oxide theory of migraine. Clin Neurosci, 1998, 5: 1, 28-33.

THORBJORNSSON, C.O. et al. Psychosocial and physical risk factors associated with low back pain: a 24 year follow up among women and men in a broad range of occupations. Occup Environ Med. 1998 Feb; 55(2): 84-90.

THORSELL, A. et al. Behavioral and endocrine adaptation, and up-regulation of NPY expression in rat amygdala following repeated restraint stress. Neuroreport, 1999 Sep, 10: 14, 3003-7.

TJEMSLAND, L. et al. Posttraumatic distress symptoms in operable breast cancer III: status one year after surgery. Breast Cancer Res Treat. 1998 Jan; 47(2): 141-51.

TOBEÑA PALLARES, A. "Ansiedad, mecanismos psicobiológicos y su relación con los trastornos psicosomáticos". En Medicina Psicosomática. Valdés M./Flores T./Tobeña A./Massana J. Ed. Trillas. México. 1983.

TOBÓN S. et al. Implicación del estrés psicosocial y los factores psicológicos en la dispepsia funcional. Anales de psicología 2003, vol 19, nº 2 (diciembre), 223-234.

TOCCHI, A. et al. Familial and psychological risk factors of ulcerative colitis. Ital J Gastroenterol Hepatol, 1977 Oct, 29: 5, 395-8.

TOMAS-RIDOCCI, M.; MORA, F.; MORENO, E.; MÍNGUEZ, M.; AÑÓN, R., IBOR, P.; BENAGES A. "Dolor torácico de origen esofágico". En Patología Motora Digestiva. Tomas-Ridocci, M. Ediciones CEA (Grupo Jarpyo Editores). Madrid. 1992.

TOMEI, L.D. et al. Psychological stress and phorbol ester inhibition of radiation-induced apoptosis in human peripheral blood leukocytes. Psychiatry Res. 1990 Jul; 33(1): 59-71.

TOMITA, R. et al. Role of nitric oxide in the colon of patients with ulcerative colitis. World J Surg, 1998 Jan, 22: 1, 88-91; discussion 92.

TOMITA, R. et al. Role of non-adrenergic non-cholinergic inhibitory nerves in the colon of patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol, 1998 Feb, 33: 1, 48-52.

TOMODA, F. et al. Different platelet aggregability during mental stress in two stages of essential hypertension. Am J Hypertens, 1999 Nov, 12: 11 Pt, 1063-70.

TOMODA, F. et al. Effects of a novel calcium antagonist, benidipine hydrochlori de, on platelet responsiveness to mental stress in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol, 1999 Aug, 34: 2, 248-53.

TOUYAROT, K. & SANDI, C. Chronic restraint stress induces an isoform-specific regulation on the neural cell adhesion molecule in the hippocampus. Neural Plast. 2002; 9(3): 147-59.

TOYODA, M. & MOROHASHI, M. New aspects in acne inflammation. Dermatology. 2003; 206(1): 17-23.

TOYODA, M. & MOROHASHI, M. Pathogenesis of acne. Med Electron Microsc. 2001 Mar; 34(1): 29-40.

TOYODA, M. et al. Expression of neuropeptide-degrading enzymes in alopecia areata: an immunohistochemical study. Br J Dermatol. 2001 Jan; 144(1): 46-54.

TOYODA, M. et al. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2002 Jul; 147(1): 71-9.

TOYODA, M. et al. Neuropeptides and sebaceous glands. EurJDermatol.2002 Sep-Oct; 12(5): 422-7.

TOYODA, M. et al. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. Exp Dermatol. 2002 Jun; 11(3): 241-7.

TRAUTMANM, M.E. Genética, patofisiología y perspectivas terapeúticas de la obesidad. VI Simp. Internacional sobre Alimentación, Lípidos y Aterosclerosis. Madrid 7, 8 y 9 Mayo. 1998.

TREVISAN, M. et al. Short- and long-term association berween uric acid and a natural disaster. Psychosom Med, 1997 Mar, 59: 2, 109-13.

TRIADAFILOPOULOS, G. et al. Bowel dysfunction in fibromyalgia syndrome. Dig Dis Sci, 1991 Jan, 36: 1, 59-64.

TRICHOPOULOS, D. et al. Psychological stress and fatal heart attack : the Athens (1981) earthquake natural experiment. Lancet, 1983 Feb 26; 1 (8322): 441-4.

TRIFFAUX, J.M. "Le concept biopsychosocial du processus de stress". En Stress et Cardiologíe. Fontaine O./Kulbertus H./Étienne A.-M. Masson. París . 1996.

TRINCHIERI, A. Epidemiology of urolithiasis. Arch Ital Urol Androl, 1996 Sep, 68: 4, 203-49.

TROOP, N.A. et al. Psychosocial factors in the onset of eating disorders: responses to life-events and difficulties. Br J Med Psychol, 1997 Dec, 70 (Pt 4): 373-85.

TROOP, N.A. et al. Stress, coping, and crisis support in eating disorders. Int J Eat Disord, 1998 Sep, 42: 2, 157-66.

TROPEA, B.I. et al. Hypertension-enhance monocyte adhesion in experimental atherosclerosis. J Vasc Surg, 1996 Apr, 23: 4, 596-605.

TROSS, S. et al. Psychological symptoms and disease-free and overall survival in women with stage II breast cáncer. Cáncer and Leukemia Group B. J Natl Cáncer Inst, 1996 May, 88: 10, 661-7.

TROTTIER, G. et al. Increased fat intake during lactation modifies hypothalamic-pituitary-adrenal responsiveness in developing rat pups: a possible role for leptin. Endocrinology, 1998 Sep, 139-9, 3704-11.

TROXEL, W.M. et al. Marital quality and occurrence of the metabolic syndrome in women. Arch Intern Med. 2005 May 9; 165(9): 1022-7.

TRUELSEN, T. et al. Self-reported stress and risk of stroke: the Copenhagen City Heart Study. Stroke. 2003 Apr; 34(4): 856-62. Epub 2003 Mar 13.

TSAI, C.H. et al. The 1999 Ji-Ji (taiwan) earthquake as a trigger for acute myocardial infarction. Psychosomatics. 2004 Nov; 45(6): 477-482.

TSCHOEPE, D. et al. The heart and metabolic syndrome. Z Kardiol, 1999 Mar, 88: 3, 215-24.

TSE, H.F. et al. Effect of gender on atrial electrophysiologic changes induced by rapid atrial pacing and elevation of atrial pressure. J Cardiovasc Electrophysiol. 2001 Sep; 12(9): 986-9.

TSIOTSIAS A. et al. Stress-induced alterations in intestinal microflora. Microbial Ecology in Health and Disease. Taylor & Francis, vol 16, nº1/April 2004.

TSOPANAKIS, C. & TSOPANAKIS A. Stress hormonal factors, fatigue, and antioxidant responses to prolonged speed driving. Pharmacol Biochem Behav, 1998 Jul, 60: 3, 747-51.

TSUBOI, H. et al. Lesions in lateral hypothalamic areas increase splenocyte apoptosis. Neuroimmunomodulation. 2001; 9(1): 1-5.

TSUCHIHASHI, K. et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol. 2001 Jul; 38(1): 11-8.

TSUCHIVA, T. et al. Modulatory effect of L-NAME, a specific nitric oxide synthase (NOS) inhibitor, on stress-induced changes in plasma adrenocorticotropic hormone (ACTH) and corticosterone levels in rats: physiological significance of stress-induced NOS activation in hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Brain Res. 1997 Nov 21; 776(1-2): 68-74.

TSUCHIYA, Y.et al. Increased surgical stress promotes tumor metastasis. Surgery. 2003 May; 133(5): 547-55.

TSUTSUMI, A. et al. Association between job characteristic and plasma fibrinogen in a normal working population: a cross sectional analisys in referents of the SHEEP Study: Stockholm Heart Epidemiology Program. J Epidemiol Community Health, 1999 Jun, 53: 6, 348-54.

TSUTSUMI, A. et al. Association between job characteristics and health behaviors in Japanese rural workers. Int J Behav Med. 2003; 10(2): 125-42.

TSUTSUMI, A. et al. Association between job strain and prevalence of hypertension: a cross sectional analysis in a Japanese working population with a wide range of occupations: the Jichi Medical School cohort study. Occup Environ Med. 2001 Jun; 58(6): 367-73. Erratum in: Occup Environ Med. 2003 Feb; 60(2): 149.

TSUTSUMI, A. et al. Job characteristics and serum lipid profile in Japanese rural workers: the Jichi Medical School Cohort Study. J Epidemiol. 2003 Mar; 13(2): 63-71.

TUITEN, A. et al. Stress, serotonergic function, and mood in users of oral contraceptives. Psychoneuroendocrinology, 1995, 20: 3, 323-34.

TUMSHEVITS, O.N. et al. The prophylactic aspects of dental caries in the antenatal period. Stomatologiia(Mosk), 1990 ul-Aug, : 4, 73-5.

TUNCER, T. et al. Primary fibromyalgia and allergy. Clin Rheumatol, 1997, 16: 1, 9-12.

TURCZYNSKI, B. et al. Correlations between the severity of retinopathy in diabetic patients and whole blood and plasma viscosity. Clin Hemorheol Microcirc. 2003; 29(2): 129-37.

TURK, D.C. et al. Effects of intraoral appliance and biofeedback/stress management alone and in combination in treating pain and depression in patients with temporomandibular disorders. J Prosthet Dent, 1993 Aug, 70: 2, 158-64.

TURNER COBB, J.M. et al. Adjustement in patients with rheumatoid arthritis and their children. J Rheumatol, 1998 Mar, 25: 3, 565-71.

TURNER, L. et al. Stress management for patients with heart disease: a pilot study. Heart Lung, 1995 Mar, 24: 2, 145-53.

TURPIN, G. Porquoi, quand, comment traiter les hyperlipoproteinemies? Editions Techniques et Médicales. 3ª Edición. 1989.

TYNES, T. et al. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. Cancer Causes Control. 1996 Mar; 7(2): 197-204.

UCHIDA, A. Chronic fatigue immune dysfunction syndrome. Nippon Rinsho, 1992 Nov, 50: 11, 2625-9.

UCHINO, B.N. et al. Age-related differences in cardiovascular reactivity during acute psychological stress in men and women. J Gerontol B psychol Sci Soc Sci, 1999 Nov, 54: 6, P339-46.

UCHIYAMA, S. et al. Job strain and risk of cardiovascular events in treated hypertensive Japanese workers: hypertension follow-up group study. J Occup Health. 2005 Mar; 47(2): 102-11.

UEHARA, Y. et al. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone is a mediator of the anorexigenic effect of leptin. Diabetes, 1998 Jun, 47: 6, 890-3.

UEYAMA, T. Emotional stress induces immediate-early gene expression in rat via activation of alpha- and beta-adrenoceptors. Am J Physiol Heart Circ Physiol 277, 4, 1553-1561, Oct 1999.

UEYAMA, T. Emotional stress-induced Tako-tsubo Cardiomyopathy: animal model and molecular mechanism. Ann. N. Y. Acad. Sci 1018: 437-444 (2004).

UEYAMA, T. et al. Emotional stress activates MAP kinase in the rat heart. Life Sci. 2001 Sep 7; 69(16): 1927-34.

UEYAMA, T. et al. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of 'tako-tsubo' cardiomyopathy. Circ J. 2002 Jul; 66(7): 712-3.

UEYAMA, T. et al. Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Tako-tsubo (Ampulla) cardiomyopathy. J Cardiovasc Pharmacol. 2003 Dec; 42 Suppl 1: S117-9.

UEYAMA, T. et al. Immobilization stress induces c-fos and c-jun immediate early genes expression in the heart. Life Sci. 1996; 59(4): 339-47.

UEYAMA, T. et al. Molecular mechanism of emotional stress-induced and catecholamine-induced heart attack. J Cardiovasc Pharmacol 2003 Jan; 41 Suppl 1: S115-8.

UEYAMA, T. et al. Stress-induced elevation of the ST segment in the rat electrocardiogram is normalized by an adrenoceptor blocker. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2000 May-Jun; 27(5-6): 384-6.

UHART, M. et al. Gender differences in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity. Psychoneuroendocrinology. 2006 Jun; 31(5): 642-52.

ULRICH, V. et al. A comparison of tension-type headache in migraineurs and in non-migraineurs: a population-based study. Pain, 1996 Oct, 67: 2-3, 501-6.

ULRICH-LAI, Y.M. et al. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006 Jun 13.

UMRIUKHIN, PE. Immediate-early genes in the cerebral mechanism of emotional stress. Usp Fiziol Nauk, 2000 Jan, 31: 1, 54-70.

URAKAMI, K. et al. Increase of striatal dopamine turnover by stress in MPTP-treated mice. Clin Neuropharmacol, 1998 Aug, 11: 4, 360-8.

URRACA, M.S. Comportamientos en la salud y en la enfermedad. Jano. Abril 1991. Vol XL. Nº Extraordinario.

VAHABZDEH, A. et al. Comparison of stress-induced changes in noradrenergic and serotonergic neurons in the rat hippocampus using microdialysis. Eur J Neuroci, 1994 Jul, 6: 7, 1205-12.

VALAT, J.P. et al. Low back pain: risk factors for chronicity. Rev Rhum Engl Ed. 1997 Mar; 64(3): 189-94.

VALDÉS MIYAR, M. "La enfermedad psicosomática: modelos y teorías específicas". En Medicina Psicosomática. Valdés M./Flores T./Tobeña A./Massana J. Ed. Trillas. México. 1983.

VALDIMARSDOTTIR, H.B. et al. Heightened psychobiological reactivity to laboratory stressors in healthy women at familial risk for breast cancer. J Behav Med. 2002 Feb; 25(1): 51-65.

VALDIMARSDOTTIR, H.B. et al. Psychosocial factors and secretory immunoglobulin A. Crit Rev Oral Biol Med, 1997, 8: 4, 461-74.

VALENCIA-ALFONSO, C.E. et al. Efectos cerebrales del medio ambiente social. Rev Neurol 2004; 38(9): 869-878.

VALENTINE, D. et al. Depression as a risk factor for coronary heart disease : implications for advanced practice nurses. Topics in Advanced Practice Nursing e Journal 1(3), 2001.

VALLÉE, M. et al. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. J Neurosci, 1997 Apr 1, 17: 7, 2626-36.

VALLEJO PAREJA, M.A. "Aspectos psicológicos en el dolor crónico". Dolor & Inflamación. 1989, vol.2, 2. 95-107.

VALLEJO RUILOBA, J. "Tratamiento biológico en los trastornos obsesivos". En Psicofarmacología Aplicada. E. Gonzalez Monclús. Organón Española. 1993.

VALLEJO, M.J. et al. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. Dermatology. 2001; 203(4): 303-7.

VAN AMSTERDAM, J.G. et al. Stress markers of health status. RIVM rapport 650240 001, April 2000.

VAN BOCKSTAELE, E.J et al. Amygdaloid corticotropin-releasing factor targets locus coeruleus dendrites: substrate for the co-ordination of emotional and cognitive lims of the stress response. J Neuroendocrinol, 1998 Oct, 10: 10, 743-57.

VAN BOCKSTAELE, E.J. et al. Ultrastructural evidence for prominent distribution of the mu-opioid receptor at extrasynaptic sites on noradrenergic dendrites in the rat nucleus locus coerulus. J Neurosci, 1996 Aug, 16: 16, 5037-48.

VAN DE KAR, L.D. et al. Amygdaloid lesions: differential effect on conditioned stress and immobilization-induced increases in corticosterone and renin secretion. Neuroendocrinology, 1991 Aug, 54: 2, 89-95.

VAN DE KAR, L.D. et al. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. Front Neuroendocrinol, 1999 Jan, 20: 1, 1-48.

VAN DEN HOVE, D.L. et al. Prenatal restraint stress and long-term affective consequences. Dev Neurosci. 2005; 27(5): 313-20.

VAN DEN HOVE, D.L. et al. Prenatal stress and neonatal rat brain development. Neuroscience. 2006; 137(1): 145-55.

VAN DER LAAN, L. et al. Complex regional pain syndrome type Y (RSD): pathology of skeletal muscle and peripheral nerve. Neurology, 1998 Jul, 51: 1, 20-5.

VAN DER POMPE, G. et al. Effect of mild acute stress on immune cell distribution and natural killer cell activity in breast cáncer patients. Biol Psychol, 1998 May, 48: 1, 21-35.

VAN GOOL, J. et al. The relation among stress, adrenalin, interleukin 6 and acute phase proteins in the rat. Clin Immunol Immunopathol, 1990 Nov, 57: 2, 2000-10.

VAN HOUDENHOVE, B. & EGLE, U.T. Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. Psychother Psychosom. 2004 Sep-Oct; 73(5): 267-75.

VAN HUNSEL, F. et al. The influence of psychological stress on total serum protein and patterns obtained in serum protein electrophoresis. Psychol Med, 1998 Mar, 28: 2, 301-9.

VAN MONTFRANS, G.A. et al. Relaxation therapy and continuous ambulatory blood pressure in mild hypertension: a controlled study. BMJ, 1990 May, 300: 6736, 1368-72.

VAN NOORT, J.M. Multiple sclerosis: an altered immune response or an altered stress response? J Mol Med, 1996 Jun, 74: 6, 285-96.

VAN OS, J. et al. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. Br J Psychiatry, 1998 Par, 172: 324-6.

VAN PESKI OOSTERBAAN, A.S. et al. Is there a specific relationship between asthma and panic disorder? Behav Res Ther, 1996 Apr, 34: 4, 333-40.

VAN RENSBURG, J.J. et al. .The effect of stress on the antioxidative potential of serum: implications for Alzheimer's disease. Metab Brain Dis. 2006 Jun 13.

VAN SPIJKER, A. et al. Psychological sequelae of cáncer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. Psychosom Med, 1977 May, 59: 3, 280-93.

VAN STEGEREN, A. et al. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: Effect of betablockade. Psychoneuroendocrinology. 2006 Jan; 31(1): 137-41.

VANDERAS, A. P. et al. Urinary catecholamine levels and gingivitis in children. J Periodontol, 1998 May, 69: 5, 554-60.

VANDVIK, I.H. et al. Chronic family difficulties and stressful life events in recent onset. J Rheumatol, 1989 Aug, 16: 8, 1088-92.

VANKELECOM, H. et al. Evidence that folliculo-stellate cells mediate the inhibitory effect of interferon-gamma on hormone secretion in rat anterior pituitary cell cultures. Endocrinology, 1992 Jun, 130: 6, 3537-46.

VAPAATALO, H.et al. Plasma catecholamines and production of thromboxane B2 by platelet after psychological and physical test in normotensive and mild hypertensive subjects.Biomed Biochim Acta, 1988, 47: 10-11, S294-8.

VAQUERO CAJAL, F. "Cefaleas de origen psíquico". En Cefaleas. Aspectos clínicos y terapeúticos. Moreno Martínez/Esfarm. 1987.

VARELA DE SEIJAS SLOCKER, E. Enfermedades desmielinizantes del Sistema Nervioso Central. En Medicina Interna Díaz Rubio M/Espinós D. Tomo II. Panamericana. 1996.

VARGAS PECINO, C. et al. Estrés, factores psicosociales y sistema inmune. Interpsiquis 2002.

VASSILIADIS, I.V. et al. Mental stress-induced silent myocardial ischemia detected during ambulatory ventricular function monitoring. Int J Card Imaging, 1998 Jun, 14: 3, 171-7.

VATICÓN HERREROS, M.D. "Diferenciación sexual del cerebro". En Hormonas, instintos y emociones. J. Botella Llusiá/ J.A.F. Tresguerres. Editorial Complutense. 1ª Edición. 1996.

VAZLEAL, F. J. et cols. Trastornos afectivos: depresión. Medicine 1994; 6(67): 2969-2979.

VEALE, D. et al. Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenic process. Br J Rheumatol, 1991 Jun, 30: 3, 220-2.

VEDHARA, K. et al. Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. Lancet, 1999 Feb, 353: 9153, 627-31.

VEDHARA, K. et al. Psychosocial vulnerability to stress: a study of HIV-positive homosexual men. J Psychosom Res, 1996 Sep, 41: 3, 255-67.

VEDIAEV, F.P. Prolonged electrostimulation of the negative emotiogenic areas of the brain as a model of chronic emotional stress. Fiziol Zh SSSR, 1984 Sep, 70: 9, 1280-5.

VEGA MARTÍNEZ, SOFÍA. Riesgo psicosocial: el modelo demanda-control-apoyo social (I). NTP 603, 2003. INSHT.

VEITH, R.C. et al. Synpathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. Arch Gen Psychiatry, 1994, 51: 5, 411-22.

VELA BUENO, A. "Cronobiología del sueño". En Psicología Médica. Ridruejo Alonso p., Medina León A., Rubio Sánchez J.L. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1996.

VELÁZQUEZ MOCTEZUMA, J. et al. The effect of prenatal stress on adult sexual behavior in rats depends on the nature of the stressor. Physiol Behav, 1993 Mar, 53: 3, 443-8.

VELDHUIS, J.D.; YOSHIDA, K.; IRANMANESH, A. "The effects of Mental and Metabolic Stress on the female Reproductive System and Female reproductive Hormones". En Handbook of Stress Medicine: an organ system approach. Hubbard JR/Workman EA. CRC Press LLC. 1998.

VENA, J.E. et al. Mortality of a municipal worker cohort: III. Police officers. Am J Ind Med, 1986, 10: 4, 383-97.

VENERO, C. et al. Chronic stress induces opposite changes in the mRNA expression of the cell adhesion molecules NCAM and L1. Neuroscience. 2002; 115(4): 1211-9.

VENTURA, J. et al. Life events and schizophrenia relapse after wihtdrawal of metication. Br J Psychiatry, 1992 Nov, 161: , 615-20.

VERGARA SÁNCHEZ, F. "Amenorreas". En Protocolos asistenciales de Ginecología y Obstetri-cia. Tomo II. S.E.G.O. 1994.

VERGONI, A.V. & BERTOLINI, A. Role of melanocortins in the central control of feeding. Eur J Pharmacol. 2000 Sep 29; 405(1-3): 25-32.

VERGRACHT, S. et al. Troubles musculosquelettiques des membres supérieurs et de la nuque. Rôle des caracteristiques psychologiques du travailleur. Archives des Maladies Professionnelles, de Médicine du Travail et Sécurité Sociale. 2000, 61, 7, 499-505.

VERLANDER, L.A. et al. Stress and sleep patterns of college students. Percept Mot Skills, 1999 Jun, 88: 3 Pt 1, 893-8.

VERMETTEN, E. & BREMNER, J.D. Circuits and systems in stress. I. Preclinical studies. Depress Anxiety. 2002; 15(3): 126-47.

VERRIER. R.L. et al. Cardiovascular consequences of anger and other stress states. Baillieres Clin Neurol, 1997 Jul, 6: 2, 245-59.

VERRIER. R.L. Mechanisms of behaviorally induced arrithmias. Circulation. 1987 July, 76 (suppl I), I48-56.

VERRIER. R.L. Neurochemical approaches to the prevention of ventricular fibrillation. Fed Proc, 1986 Jul, 45: 8, 2191-6.

VGONTZAS, A.N. et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Aug; 84(8): 2603-7.

VGONTZAS, A.N. et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. J Clin Endocrinol Metab. 1997 May; 82(5): 1313-6.

VGONTZAS, A.N. et al. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. Clin Endocrinol (Oxf). 1999 Aug; 51(2): 205-15.

VICENTIC, A. & JONES, D.C. The CART system in appetite and drug addiction. J Pharmacol Exp Ther. 2006 Jul 13.

VIDAL GÓMEZ, J. et al. Psicoinmunología: dimensiones de personalidad y respuesta inmune. Rev. de Psicol. Gral y Aplic. 1990, 43(3) 339-342.

VIDAL PELÁEZ, J.J. et cols. "Problemas psicológicos en Ginecología". Ciencia Médica. Año IV, vol. IV, nº 4/1987, 47-56.

VIDEBECH, P. & RAVNKILDE, B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. Am J Psychiatry. 2004 Nov; 161(11): 1957-66.

VILARDELL-LATORRE, E. "Enfermedades de las glándulas suprarrenales". En Medicina Interna Farreras/Rozman. Vol.I. 13 edición. Mosby-Doyma Libros. 1995.

VILLAVERDE RUIZ, M. et al. Relationship between psychosocial stress and mental disease community study. Actas esp Psiquiatr, 2000 Jan, 28: 1, 1-5.

VILLEMAIN, F. Place et perspectives de l'approche immunologique en psyquiatrie. Masson. Paris. 1992.

VINACCIA, S. et al. Estrés y úlcera péptica duodenal en sujetos con helicobacter pylori: un estudio controlado. International Journal of Clinical and Health Psychology, 2001, 1, 317-331.

VINER, R. et al. Family stress and metabolic control in diabetes. Arch dis Child, 1996 May, 74: 5, 418-21.

VINER, R. et al. Family stress and metabolic control in diabetes. Arch Dis Child. 1996 May; 74(5): 418-21.

VIOLANTI, J.M. et al. Mortality of a police cohort: 1950-1990. Am J Ind Med. 1998 Apr; 33(4): 366-73.

VITÁLIS, Z. et al. The role and significance of the most important known cytokines in inflammatory bowel diseases. Orv Hetil, 1998 May, 139: 21, 1289-94.

VOGEL, R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. Clin Cardiol, 1997 May, 20: 5, 426-32.

VON DEM KNESEBECK, O. et al. Psychosocial stress at work and musculoskeletal pain among police officers in special forces. Gesundheitswesen. 2005 Aug-Sep; 67(8-9): 674-9.

VON KANEL, R. & DIMSDALE, J.E. Fibrin D-dimer: a marker of psychosocial distress and its implications for research in stress-related coronary artery disease. Clin Cardiol. 2003 Apr; 26(4): 164-8.

VON KANEL, R. Association of negative life event stress with coagulation activity in elderly Alzheimer caregivers. Psychosom Med. 2003 Jan-Feb; 65(1): 145-50.

VON KANEL, R. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? Psychosom Med. 2001 Jul-Aug; 63(4): 531-44.

VON KANEL, R. et al. Acute procoagulant stress response as a dynamic measure of allostatic load in Alzheimer caregivers. Ann Behav Med. 2003 Aug; 26(1): 42-8.

VON KANEL, R. et al. Altered blood coagulation in patients with posttraumatic stress disorder. Psychosom Med. 2006 Jul-Aug; 68(4): 598-604.

VON KANEL, R. et al. Poor sleep is associated with higher plasma proinflammatory cytokine interleukin-6 and procoagulant marker fibrin D-dimer in older caregivers of people with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 2006 Mar; 54(3): 431-7.

VON RITTER, C. Chronic inflammatory bowel diseases: Pathophysiology and drug therapy. Radiologe, 1998 Jan, 38: 1, 3-7.

VON WIETERSHEIM, J. et al. The significance of recurrence-inducing events for patients with chronic inflammatory bowel diseases. Results of a prospective longitudinal study over three years. Psychother Psychosom Med Psychol, 1994 Feb, 44: 2, 58-64.

VOSKRESENSKII, O.N. et al. The role of lipid peroxidation in the pathogenesis of periodontitis. Stomatologiia(Mosk), 1991 Jul-Aug, : 4, 5-10.

VRABEC, T.R. et al. Functional blinking in childhood. Pediatrics, 1989 Jun, 83: 6, 967-70.

VRIJKOTTE, T.G. et al. Work stress and metabolic and hemostatic risk factors. Psychosom Med, 1999 Nov, 61: 6, 796-805.

VYAS, A. et al. Effects of chronic stress on dendritic arborization in the central and extended amygdala. Brain Res. 2003 Mar 7; 965(1-2): 290-4.

WACHIRAWAT, W. et al. Stress, but not Helicobacter pylori, is associated with peptic ulcer disease in a Thai population. J Med Assoc Thai. 2003 Jul; 86(7): 672-85.

WACKYM, P.A. et al. Molecular and cellular pathology of Menière's disease. Otolaryngol Clin North Am, 1997 Dec, 30: 6, 947-60.

WACKYM, P.A. et al. Re-evaluation of the role of the human endolymphatic sac in Menière's disease. Otolaryngol Head Neck Surg, 1990 Jun, 102: 6, 732-44.

WADA, H. et al. Introducción a la histamina cerebral. Jano 9-15 Nov.1984, 636: 43-55.

WADE, S. et al. Psychosocial characteristics of inner-city children with asthma: a description of the NCICAS psychosocial protocol. National Cooperative InnerCity Asthma Study. Pediatr Pulmonol, 1997 Oct, 24: 4, 263-76.

WADHWA, P.D. et al. Prenatal psychosocial factors and the neuroendocrine axis in human pregnancy. Psychosom Med, 1996 Sep, 58: 5, 432-46.

WALDSTEIN S.R. et al. Stress-induced blood pressure reactivity and silent cerebrovascular disease. Stroke. 2004 Jun; 35(6): 1294-8.

WALES, J.K. Does psychological stress cause diabetes? Diabet Med. 1995 Feb; 12(2): 109-12.

WALKER, E.A. et al. Dissociation in women with chronic pelvic pain. Am J Psychiatriy, 1992 Apr, 149: 4, 534-7.

WALKER, E.A. et al. Psychosocial factors in fibromyalgia with rheumatoid arthritis: I. Psychiatric diagnoses and functional disability. Psychosom Med, 1997 Nov, 59: 6, 565-71.

WALKER, J.G. et al. Stress system response and rheumatoid arthritis: a multilevel approach. Rheumatology (Oxford). 1999 Nov; 38(11): 1050-7.

WALKER, L.G. et al. Psychological. Clinical and pathological effects of relaxation training and guided imagery during primary chemotherapy. Br J Cáncer, 1999 Apr, 8=: 1-2, 262-8.

WALLÉN, N.H. et al. Effects of mental and physical stress on platelet function in patients with stable angina pectoris and healthy controls. Eur Heart J, 1997 May, 18: 5, 807-15.

WALSH, P.G. & WILSON J.D. "Impotencia e infecundidad en el varón". En Harrison: Principios de Medicina Interna. Braunwald/Esselbacher/Petersdorf/Wilson/Martin/Fauci. Interamericana/ Mc Graw-Hill. Undécima edición (7ª en español). Tomo II. 1989.

WALTERS, D.C. Stress as a principal cause of calcium oxalate urolithiasis. Int Urol Nephrol, 1986, 18: 3, 271-5.

WALTON, K.G. et al. Stress reduction and preventing hypertension: preliminary support for a psychoneuroendocrine mechanism. J Altern Complement Med, 1995 Fal, 1: 3, 263-83.

WAMALA, S.P. et al. Determinants of obesity in relation to socioeconomic status among middle-aged Swedish women. Prev Med. 1997 Sep-Oct; 26(5 Pt 1): 734-44.

WAMALA, S.P. et al. Socioeconomic status and determinants of hemostatic function in healthy women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999 Mar; 19(3): 485-92.

WAMBOLDT, M.Z. et al. Psychiatric family history in adolescents with severe asthma. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996 Aug, 35: 8, 1042-9.

WANG, J. et al. VEGF expression and enhanced production by gonadotropins in ovarian epithelial tumors. Int J Cancer. 2002 Jan 10; 97(2): 163-7.

WANG, J. Work stress as a risk factor of major depressive episode(s). Psychol Med. 2005 Jun; 35(6): 865-71.

WANG, J.Y. & JOHNSON, L.R. Expression of protooncogenes c-fos and c-myc in healing of gastric mucosal stress ulcers. Am J Physiol. 1994 May; 266(5 Pt 1): G878-86.

WANG, J.Y. et al. Risk factors for peptic ulcer in Shanghai.Int J Epidemiol. 1996 Jun; 25(3): 638-43.

WANG, L. et al. Stress and dysmenorrhoea: a population based prospective study. Occup Environ Med. 2004 Dec; 61(12): 1021-6.

WANG, P.S. et al. Glucocorticoids and aging. J Formos Med Assoc, 1997 Oct, 96: 10, 792-801.

WANG, S. et al. Elevations of serum T3 levels and their association with symptoms in World War II Veterans with combat-related posttraumatic stress disorders: replication of findings in Vietnam Combat Veterans. Psychosomatic Medicine. Vol 61, 2, March/April 1999.

WANG, Y. et al. Additional evidence that the sympathetic nervous system regulates the vessel wall release of tissue plasminogen activator. Blood Coagul Fibrinolysis. 2002 Sep; 13(6): 471-81.

WARD, I.L. et al. Maternal stress alters plasma testosterone in fetal males. Science, 1980 Jan, 207: 4428, 328-9.

WARD, M.M. et al. Psychological distress and changes in the activity of systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2002 Feb; 41(2): 184-8.

WARREN, S. et al. Emotional stress and coping in multiple sclerosis (MS) exacerbations. J Psychosom Res, 1991, 35: 1, 37-47.

WATABE, K. Et al. Lifestly and gastric cáncer: a case-control study. Oncol Rep, 1998 Sep-Oct, 5: 5, 1191-4.

WATANABE, T. et al. Peptic ulcer recurrence after successful eradication of Helicobacter pylori—clinical characteristics and management. Nippon Rinsho. 2004 Mar; 62(3): 495-8.

WATANABE, T. Síntesis de la histamina: histamina e histidindecarboxilasa en el sistema nervioso central. Jano 9-15 Nov.1984, 636: 57-65.

WATANABE, Y. et al. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. Brain Res, 1992 Aug 21, 588: 2, 341-5.

WATERS, D.D. "Colesterol y aterosclerosis coronaria: antecedentes". En Estabilización de la Aterosclerosis Coronaria. D.D. Waters. Science Press. Londres. 1994.

WAYLONIS, G. W. et al. Fibromyalgia syndrome. New associations. Am J Phys Med Rehabil, 1992 Dec, 71: 6, 343-8.

WAYLONIS, G.W. et al. A profile of fibromyalgia in occupational environments. Am J Phys Med Rehabil, 1994 Apr, 73: 2, 112-5.

WAYNBERG, J. "Premières résponses en Sexologie de practique quotidienne". Les Cahiers Sandoz. Sandoz. 1982.

WEBER-HAMANN, B. et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. Psychosom Med. 2002 Mar-Apr; 64(2): 274-7.

WEBSTER E.L. et al. Corticotropin-releasing hormone and inflammation. Ann N Y Acad Sci, 1998 May, 840: 21-32.

WEBSTER, E.L. et al. The role of corticotropin-releasing hormone in neuroendocrine-immune interactions. Mol Psychiatry, 1997 Sep, 2: 5, 368-72.

WECHSELBLATT, T. et al. Autonomy and relatedness in the development of anorexia nervosa: a clinical case series using grounded theory. Bull Menninger Clin, 2000 Win, 64: 1, 91-123.

WEETMAN, A.P. New aspects of thyroid immunity. Horm Res, 1997, 48 Suppl 4: 51-4

WEIGL, B.A. The significance of stress hormones (glucocorticoids, catecholamines) for eruptions and spontaneous remission phases in psoriasis. Int J Dermatol. 2000 Sep; 39(9): 678-88.

WEINSTEIN, S.E et al. Changes in food intake in response to stress in men and women: psychological factors. Appetite, 1997 Feb, 28: 1, 7-18.

WEINSTOCK, M. et al. Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? Neurosci Biobehav Rev, 1997 Jan, 21: 1, 1-10.

WEISSKOP, M.G. et al. Prospective study of military service and mortality from ALS. Neurology. 2005 Jan 11; 64(1): 32-7.

WEISSMAN, M.M. et al. Interstitial cystitis and panic disorder: a potential genetic syndrome. Arch Gen Psychiatry. 2004 Mar; 61(3): 273-9.

WEIZMAN, A. et al. Food deprivation modulates gamma-aminobutyric acid receptors and peripheral benzodiazepine binding sites in rats. Brain Res. 1990 Dec 3; 535(1): 96-100.

WEIZMAN. R. et al. Alteration of platelet benzodiazepine receptors by stress of war. Am J Psychiatry. 1994 May; 151(5): 766-7.

WEKKING, E.M. et al. Daily stressors and systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis—first findings. Psychother Psychosom. 1991; 55(2-4): 108-13.

WELGAN, P. et al. Role of anger in antral motor activity in irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci, 2000 Feb, 45: 2, 248-51.

WELLMAN, C.L. Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration. J Neurobiol. 2001 Nov 15; 49(3): 245-53.

WELSH, C.J. et al. The effects of restraint stress on the neuropathogenesis of Theiler's virus infection II: NK cell function and cytokine levels in acute disease. Brain Behav Immun. 2004 Mar; 18(2): 166-74.

WELSH, K.A. et al. Attenuation of epileptogenesis: proactive effect of a single epinephrine injection of amygdaloid kindling. Behav Neural Biol, 1984 Mar, 40: 2, 179-85.

WELSH, T.H. et al. Mechanism of glucocorticoid-induced suppression of testicular androgen biosynthesis in vitro. Biol Reprod. 1982 Dec; 27(5): 1138-46.

WELT, T. et al. Temazepam Triggers the Release of Vasopressin into the Rat Hypothalamic Paraventricular Nucleus: Novel Insight into Benzodiazepine Action on Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System Activity During Stress. Neuropsychopharmacology. 2006 Jan 4.

WELZL, H. & STORK, O. Cell adhesion molecules: key players in memory consolidation? News Physiol Sci. 2003 Aug; 18: 147-50.

WENNEBERG, S.R. et al. A controlled study of the effects of the Transcendental Meditation Program on cardiovascular reactivity and ambulatory blood pressure. Int J Neurosci, 1997 Jan, 89: 1-2, 15-28.

WENNEBERG, S.R. et al. Anger expression correlates with platelet aggregation. Behav Med, 1997 Win, 22: 4, 174-7.

WENZEL, R.R. et al. The I-imidazoline agonist moxonidine decreases sympathetic tone under physical and mental stress. Br J Clin Pharmacol. 2004 May; 57(5): 545-51.

WERDELIN, L.M. et al. Treatment of dyskinetic syndromes. Nord Med, 1994, 109: 12, 341-4.

WERUAGA, E et al. Neurobiología de la nicotina y el óxido nítrico: una revisión. Prevención del tabaquismo, vol 4, nº 2, Abril-Junio 2002.

WEST, J.B. Fisiopatología Respiratoria. Panamericana. Buenos Aires. 1979.

WEST, S.G. et al. Potassium supplementation induces beneficial cardiovascular changes during rest and stress in salt sensitive individuals. Health Psychol, 1999 May, 18: 3, 229-40.

WHITACRE, C.C. et al. Neuroendocrine influences on experimental autoimmune encephalomyelitis. Ann N Y Acad Sci, 1998 May, 840: 705-716.

WHITE, K. et al. Unstable diabetes and unstable families: a psychosocial evaluation of diabetc children with recurrent ketoacidosis. Pediatrics, 1984 Jun, 73: 6, 749-55.

WHITEHEAD, W.E. et al. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjetcs with irritable bowel syndrome compared with subjetcs without bowel dysfunction. Gut, 1992 Jun, 33: 6, 825-30.

WHITEHEAD, W.E. et al. Psychologic considerations in the irritable bowel syndrome. Gastroenterol Clin North Am, 1991 Jun, 20: 2, 249-67.

WHITEHEAD, W.E. et al. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 1990 May, 98: 5 Pt 1, 1187-92.

WHITEHEAD, W.E. Psychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterol Clin North Am, 1996 Mar, 25: 1, 21-34.

WHITESIDE, T.L. & FRIBERG, D. Natural killer cells and natural killer cell activity in chronic fatigue syndrome. Am J Med, 1998 Sep, 105: 3A, 27S-34S.

WHORWELL, P. J. et al. Physiological effects of emotion: assessment via hypnosis. Lancet, 1992 Jul 11, 340: 8811, 69-72.

WHYBROW, P.C. "Neuroendocrinología". En Bases Biológicas de la función normal y patológica del cerebro. Frazer A./Molinoff P.B./Winokur A. Espaxs. Barcelona. 1996.

WHYTE, S. et al. A review of 20 cases of spastic dysphonia. Clin Exp Neurol, 1989, 26: 177-81.

WICHERS, M.C. & MAES, M. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase(IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. J Psychiatry Neurosci.2004Jan; 29(1): 11-7.

WIERSMA, A. et al. Corticotropin-releasing hormone microinfusion in the central amygdala diminishes a cardiac parasympathetic outlow under stress-free conditions. Brain Res, 1993 Oct 22, 625: 2, 219-27.

WIERZBICKI, P. et al. Biochemical risk factor for atherosclerosis in young men. Preliminary report. Pol Arch Med Wewn. 2001 Nov; 106(5): 1019-27.

WIESMANN, C. & de VOS, A.M. Nerve growth factor: structure and function. Cell Mol Life Sci. 2001 May; 58(5-6): 748-59.

WIESMÜLLER, L. et al. DNA Damage, Repair, and Diseases. J Biomed Biotechnol. 2002; 2(2): 45.

WIGGER, A. & NEUMANN, I.D. Periodic maternal deprivation induces gender-dependent alterations in behavioral and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. Physiol Behav, 1999 Apr, 66: 2, 293-302.

WIKLUND, Y. et al. Psychosocial factors and their role in symtomatic gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol Suppl, 1996, 220: 94-100.

WILBERT-LAMPEN, U. et al. Effects of Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) on Monocyte Function, Mediated by CRH-Receptor Subtype R1 and R2: A Potential Link Between Mood Disorders and Endothelial Dysfunction? J Cardiovasc Pharmacol. 2006 Jan; 47(1): 110-6.

WILBERT-LAMPEN, U. et al. Effects of corticotropin-releasing hormone (CRH) on endothelin-1 and NO release, mediated by CRH receptor subtype R2: A potential link between stress and endothelial dysfunction? J Psychosom Res. 2006 Oct; 61(4): 453-60.

WILDER, R.L. Corticotropin releasing hormone and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the regulation of inflammatory arthritis. Agents Actions Suppl, 1993, 41: 3-9.

WILKIN, T.J. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. Diabetologia. 2001 Jul; 44(7): 914-22.

WILLIAMS, G.H. & DLUHY, R.G. "Enfermedades de la corteza suprarrenal". En Harrison: Principios de Medicina Interna. Braunwald/Esselbacher/Petersdorf/Wilson/Martin/Fauci. Interamericana/ Mc Graw-Hill. Undécima edición (7ª en español). Tomo II. 1989.

WILLIAMS, J.E. et al. Anger proneness predicts coronary heart disease risk: prospective analysis from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study.Circulation. 2000 May2; 101(17): 2034-9.

WILLIAMS, J.E. et al. The association between trait anger and incident stroke risk: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke. 2002 Jan; 33(1): 13-9.

WILLIAMS, J.M. et al. Psychosocial influences on central and peripheral vision and reaction time during demanding task. Behav Med, 1997 Win, 22: 4, 160-7.

WILLIAMS, MT. et al. Stress during pregnancy alters rat offspring morphology and ultrasonic vocalizations. Physiol Behav, 1998 Feb, 63: 3, 337-43.

WILLIAMS, R.A. et al. The contribution of job satisfaction to the transition from acute to chronic low back pain. Arch Phys Med Rehabil. 1998 Apr; 79(4): 366-74.

WILLIAMS, R.B. "Somatic Consequences of Stress". En Neurobiological and Clinical Consequences of Stress. Friedman M.J./Charney D.S./Deutch A.Y. Lippincott-Raven Publishiers. Philadelphia. 1995.

WILLIAMS, R.B. Jr et al. Type A behavior and angiographically documented coronary atherosclerosis in a sample of 2, 289 patients. Psychosom Med. 1988 Mar-Apr; 50(2): 139-52.

WILLIAMS, R.M. et al. Vagal afferent nerve fibres contact mast cells in rat small intestinal mucosa. Neuroimmunomodulation, 1997 Sep, 4: 5-6, 266-70.

WILLIAMSON, H.A. et al. Association between life stress and serious perinatal complications. J Fam Pract. 1989 Nov; 29(5): 489-94; discussion 494-6.

WILLICH, S.N. et al. Stress factors in acute myocardial infarct: the role of physical exertion and unusual life events. Z Kardiol, 1994 Jun, 83: 6, 423-30.

WILSON, J.F. et al. Stress and infertility. Curr Womens Health Rep. 2002 Jun; 2(3): 194-9.

WILSON, J.X. et al. Antioxidant defense of the brain: a role for astrocytes. Can J Physiol Pharmacol, 1997 Oct, 75: 10-11, 1149-63.

WILSON, R.S. et al. Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. Neurology. 2003 Dec 9; 61(11): 1479-85.

WIMMER, C. et al. Coping with stress: its influence on periodontal disease. J Periodontol. 2002 Nov; 73(11): 1343-51.

WING, R.R. et al. Psychological stress and glucose metabolism in obese and normal-weight subjets: a possible mechanism for differences in stress-induced eating. Health Psychol, 1990, 9: 6, 693-700.

WINGATE, D. Motility disorders of the small intestine in functional intestinal disorders. Presse Med, 1989 Feb 15, 18: 6, 290-3.

WINOKUR, A. "Trastornos de ansiedad". En Bases Biológicas de la función normal y patológica del cerebro. Frazer A./Molinoff P.B./Winokur A. Espaxs. Barcelona. 1996.

WINOLD, W & BLANK, T. The influence of effort-reward imbalance in the workplace on the consumption of alcohol: a written survey carried out in metal-working companies. *Sucht* 1998; 44: 183-99.

WINSA, B. et al. Stressful life events and Graves' disease. Lancet. 1991 Dec 14; 338(8781): 1475-9.

WINSKY-SOMMERER, R. et al. Stress and arousal: the corticotrophin-releasing factor/hypocretin circuitry. Mol Neurobiol. 2005 Dec; 32(3): 285-94.

WIRTH, A. et al. Metabolic syndrome. Versicherungsmedizin, 1996 Dec, 48: 6, 193-9.

WITHERS, G.D. et al. Precipitans and aetiology of cyclic vomiting syndrome. Acta Paediatr, 1998 Mar, 87: 3, 272-7.

WITTE, D.R. et al. Cardiovascular mortality in Dutch men during 1996 European football championship: longitudinal population study. BMJ. 2000 Dec 23-30; 321(7276): 1552-4.

WOBER, C. et al. Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients. J Headache Pain. 2006 Aug 11.

WOLBRETTE, D. et al. Gender differences in arrhythmias. Clin Cardiol. 2002 Feb; 25(2): 49-56.

WOLZ, D.E. et al. Abnormal left ventricular ejection fraction response to mental stress and exercise in cardiomyopathy. J Nucl Cardiol, 1995 Mar, 2: 2 Pt 1, 144-50.

WONG, EH. et al. Reboxetine a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibidor. Biol Psychiatry, 2000 May, 47: 9, 818-29.

WONG, G. Y. et al. Classification of complex regional pain syndromes. New concepts. Hand Clin, 1997 Aug, 13: 3, 319-25.

WOODS, N.F. et al. Luteal phase ovarian steroids, stress arousal, premenses perceived stress, and premenstrual symptoms. res Nurs Health, 1998 Apr, 21: 2, 129-42.

WRIGHT, J. et al. Depression, hassles and somatic symptoms in mandibular dysfunction syndrome patients. J Dent, 1991 Dec, 19: 6, 352-6.

WRIGHT, R.J. & STEINBACH, S.F. Violence: an unrecognized environmental exposure that may contribute to greater asthma morbidity in high risk inner-city populations. Environ Health Perspect. 2001 Oct; 109(10): 1085-9.

WRIGHT, R.J. et al. Review of psychosocial stress and asthma: an integrated biopsychosocial approach. Thorax. 1998 Dec; 53(12): 1066-74.

WRIGHT, R.J. et al. The impact of stress on the development and expression of atopy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005 Feb; 5(1): 23-9.

WU, C.W. et al. Serum interleukin-6 levels reflect disease status of gastric cancer. Am J Gastroenterol. 1996 Jul; 91(7): 1417-22.

WU, H. et al. Chronic stress associated with spousal caregiving of patients with Alzheime's dementia is associated with downregulation of B-lymphocyte GHmRNA. J Gerontol A Bio Sci Med Sci, 1999 Apr, 54: 4, M212-5.

WU, J.S. et al. Corticotropin releasing factor and substance p mediate the nucleus amygdaloideus centralis-nucleus ventromedialis-nucleus dorsomedialis pressor system. Brain Res, 1999 Sep, 84: 2, 392-8.

WU, W. et al. Social isolation stress enhanced liver metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells by suppressing immune responses in mice. Life Sci. 2000 Mar 31; 66(19): 1827-38.

WURTMAN, R.J. et al. Carbohydrate craving, obesity and brain serotonin. Appetite, 1986, 7 Suppl: 99-103.

WYGLEDOWSKA-KANIA, M. & BOGDANOWSKI, T. Psychic factors in case histories of patients with alopecia areata—preliminary report. Psychiatr Pol. 1996 Jul-Aug; 30(4): 669-76.

XING, L. et al. Mesolimbic expression of neurotensin and neurotensin receptor during stress-induced gastric mucosal injury. Am J Physiol, 1998 Jan, 274: 1 Pt 2, R38-45.

YADIN, E. et al. Stimulation of the lateral septum attenuates immobilization-induced stress ulcers. Physiol Behav, 1996 Apr, 59: 4-5, 883-6.

YAIRI, E. et al. Onset of stuttering in preschool children: selected factors. J Speech Hear Res, 1992 Aug, 35: 4, 782-8.

YAKINCI, C. et al. Autonomic nervous system functions in children with nocturnal enuresis. Brain Dev, 1997 Nov, 19: 7, 485-7.

YAKSH, T.L. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. Acta Anaesthesiol Scand, 1997 Jan, 41: 1 Pt 2, 94-111.

YAMADA, Y. et al. Influence of stressful life events on the onset of sarcoidosis. Respirology. 2003 Jun; 8(2): 186-91.

YAMAGUCHI, T. et al. Involvement of interleukin-6 in the elevation of plasma fibrinogen levels in lung cancer patients. Jpn J Clin Oncol. 1998 Dec; 28(12): 740-4.

YAMAGUCHI, T. et al. Psychological stress increases bilirubin metabolites in human urine. Biochem Biophys Res Commun. 2002 Apr 26; 293(1): 517-20.

YAMAMOTO, H. et al. The Kobe earthquate and recurrent endogenous uveitis. Jpn J Ophthalmol, 1997 Mar, 41: 2, 111-4.

YAMAMOTO, K. et al. Obesity enhances the induction of plasminogen activator inhibitor-1 by restraint stress: a possible mechanism of stress-induced renal fibrin deposition in obese mice. J Thromb Haemost. 2005 Jul; 3(7): 1495-502.

YAMAMOTO, K. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major stress-regulated gene: implications for stress-induced thrombosis in aged individuals. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Jan 22; 99(2): 890-5.

YAMAMOTO, N. et al. Influence of Helicobacter pylori infection on development of stress-induced gastric mucosal injury. J Gastroenterol. 2000; 35(5): 332-40.

YAMAMOTO, Y. et al. Oxidative stress in patients with hepatitis, cirrhosis, and hepatoma evaluated by plasma antioxidants. Biochem Biophys Res Commun, 1998 Jun, 247: 1, 166-70.

YAMASU, K. et al. Activation of the systemic production of tumor necrosis factor after exposure to acute stress. Eur Cytokine Netw, 1992, 3: 4, 391-8.

YAMUY, J. et al. Hypocretinergic control of spinal cord motoneurons. J Neurosci. 2004 Jun 9; 24(23): 5336-45.

YANG, H.Y. et al. Stress, insomnia, and chronic idiopathic urticaria - a case-control study. J Formos Med Assoc. 2005 Apr; 104(4): 254-63.

YANLING, H.E. et al. Calcitonin gene-related peptide in Langerhans cells in psoriatic plaque lesions. Chin Med J (Engl). 2000 Aug; 113(8): 747-51.

YANNUZZI, L.A. Type-A behavior and central serous choriorretinopathy. Retina, 1987 Sum, 7: 2, 111-31.

YARDLEY, L. et al. Effects of anxiety arousal and mental stress on the vestibulo-ocular reflex. Acta Otolaryngol (Stockh), 1995 Sep, 115: 5, 597-602.

YASUDA, H. et al. A survey of the social and psychological effects of psoriasis. Nippon Hifuka Gakkai Zasshi. 1990 Oct; 100(11): 1167-71

YEHUDA, R. et al. Biological factors associated with susceptibility to posttraumatic stress disorder. Can J Psychiatry, 1999 Feb, 44: 1, 34-9.

YEUNG, A.C. et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. N Engl J Med, 1991 Nov 28, 325: 22, 1551-6.

YEUNG, A.C. & SELWYN, A.P. "Isquemia miocárdica silente (asintomática)". En Hipertensión y Enfermedad Vascular. Cooke J.P./Frohlich E.D. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona. 1993.

YIN, D. et al. Chronic restraint stress promotes lymphocyte apoptosis by modulating CD95 expression. J Exp Med. 2000 Apr 17; 191(8): 1423-8.

YIP, Y.B. et al. Socio-psychological stressors as risk factors for low back pain in Chinese middle-aged women. J Adv Nurs. 2001 Nov; 36(3): 409-16.

YOKOE, T. et al. Trends of IL-6 and IL-8 levels in patients with recurrent breast cancer: preliminary report. Breast Cancer. 2000; 7(3): 187-90.

YOON, B.W. Et al. Cerebral hemispheric lateralization in cardiac autonomic control. Arch Neurol, 1997 Jun, 54: 6, 741-4.

YOSHIMASU, K. et al. Job strain, Type A behavior pattern, and the prevalence of coronary atherosclerosis in Japanese working men. J Psychosom Res. 2000 Jul; 49(1): 77-83.

YOSHINO, K. et al. Plasma catecholamine metabolites and polycystic ovary syndrome. Asia Oceania J Obstet Gynaecol. 1990 Mar; 16(1): 57-62.

YOSHIOKA, H. The etiology of central serous chorriorretinopathy. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1991 Dec, 95: 12, 1181-95.

YOSHIUCHI, K. et al. Psychosocial factors influencing the short-term outcome of antithyroid drug therapy in Graves' disease. Psychosom Med. 1998 Sep-Oct; 60(5): 592-6.

YOSHIUCHI, K. et al. Stressful life and smoking were associated with Graves` disease in women, but not in men. Psychosom Med, 1998 Mar, 60: 2, 182-5.

YOUNG, P.A. & YOUNG, P.H. Neuroanatomía clínica funcional. Masson-Williams&Wilkins. Barcelona. 1998.

YOUNG, S.J. et al. Psychiatric illness and the irritable bowel syndrome. Practical implications for the primary physician. Gastroenterology, 1976 Feb, 70: 2, 162-6.

YU, P.H. Deamination of methylamine and angiopathy; toxicity of formaldehyde, oxidative stress and relevance to protein glycoxidation in diabetes. J Neural Transm Suppl, 1998, 52: 20-16.

YU, P.H. et al. Endogenous formaldehyde as a potential factor of vulnerability of atherosclerosis: involvement of semicarbazide-sensitive amine oxidase-mediated methylamine turnover. Atherosclerosis, 1998 Oct, 140: 2, 357-63.

YU, P.H. et al. Formation of formaldehyde from adrenaline in vivo; a potencial risk factor for stress-related angiopathy. Neurochem Res, 1997 May, 22: 5, 615-20.

YU, P.H. Increase of formation of methylamine and formaldehyde in vivo after administration of nicotine and the potential cytotoxicity. Neurochem Res, 1998 Sep, 23: 9, 1205-10.

YU, S.M. et al. Mechanism of catecholamine-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. Circulation, 1996 Aug, 94: 3, 547-54.

YUNUS, M.B. et al. Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. Arthritis Rheum. 2004 Aug 15; 51(4): 513-8.

YUNUS, M.B. et al. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. Arthritis Rheum, 1991 Jan, 34: 1, 15-21.

ZACCHI, P. et al. Effect of experimental cold pain stress on gastroesophageal junction. Dig Dis Sci, 1994 Mar, 39: 3, 641-7.

ZACHARIAE, R. et al. Effects of psychologic intervention on psoriasis: a preliminary report. J Am Acad Dermatol. 1996 Jun; 34(6): 1008-15.

ZACHARIAE, R. et al. Self-reported stress reactivity and psoriasis-related stress of Nordic psoriasis sufferers. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 Jan; 18(1): 27-36.

ZAHN, T.P. et al. Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: I. Method and comparison with normal controls. Arch Gen Psychiatry, 1981 Mar, 38: 3, 251-8.

ZAMORA MADARIA, E. & MANGAS ROJAS, A. "Enfermedades de la corteza suprarrenal". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo II. Panamericana. Madrid. 1996.

ZANDIO, M. et al. Neurobiología de la depresión. Anales Sis San navarra 2002; 25 (Supl.3): 43-62.

ZARCO GUTIERREZ, P. "Cardiopatía isquémica". En Medicina Interna. Díaz-Rubio M./Espinós D. Tomo I. Panamericana. Madrid. 1996.

ZARCO, P. "Circulación coronaria". En Fisiología Humana. Tresguerres J: A: F. McGraw-Hill/Interamericana de España. 1993.

ZAUTRA, A.J. et al. Field research on the relationship between stress and disease activity in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci, 1999 Jun, 876: 397-412.

ZAUTRA, A.J. et al. Life stress and lymphocyte alterations among patients with rheumatoid arthritis. Health Psychol, 1989, 8: 1, 1-14.

ZAVALA, F. Benzodiazepines, anxiety and immunity. Pharmacol Ther, 1997 Sep, 75: 3, 199-216.

ZEICHNER, A. et al. Effects of hostility on alcohol stress-response-dampening. Alcohol Clin Exp Res, 1995 Aug, 19: 4, 977-83.

ZEIER, H. et al. Effects of work demands on immunoglobulin A and cortisol in air traffic controllers. Biol Psychol, 1996 Feb, 42: 3, 413-23.

ZELLWEGER, M.J. et al. Coronary artery disease and depression. Eur Heart J. 2004 Jan; 25(1): 3-9.

ZHANG, G.J. & ADACHI, I. Serum interleukin-6 levels correlate to tumor progression and prognosis in metastatic breast carcinoma. Anticancer Res. 1999 Mar-Apr; 19(2B): 1427-32.

ZHANG, G.X. et al. Cytokines and the pathogenesis of myasthenia gravis. Muscle Nerve, 1997 May, 20: 5, 543-51.

ZHANG, J.F. et al. The role of paraventricular nucleus of hypothalamus in stress-ulcer formation in rats. Brain Res, 1997 Jul, 761: 2, 203-9.

ZHANG, Q. et al. Changes in immune parameters seen in Gulf War veterans but not in civilians with chronic fatigue syndrome. Clin Diagn Lab Immunol, 1999 Jan, 6: 1, 6-13.

ZHANG, Z. et al. MPTP-induced pallidal lesions in rhesus monkeys. Exp Neurol, 1999 Jan, 155: 1, 140-9.

ZHAO, J. & KARALIS, K.P. Regulation of nuclear factor-kappaB by corticotropin-releasing hormone in mouse thymocytes. Mol Endocrinol. 2002 Nov; 16(11): 2561-70.

ZHOU, D. et al. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis.Endocrinology. 1993 Dec; 133(6): 2523-30.

ZHU, D.N. The central mechanism of corticoids in the incidence of stress-induced hypertension. Sheng Li Ko Hsueh Chin Chan, 1996 Oct, 27: 4, 324-6.

ZIGMOND, M..J.; FINLAY, J.M.; SVED, F. "Neurochemical Studies of Central Noradrenergic Responses to Acute and Chronic Stress". En Neurobiological and Clinical Consequences of Stress. Friedman M.J./Charney D.S./Deutch A.Y. Lippincott-Raven Publishiers. Philadelphia. 1995.

ZILZ, A. et al. Developmental expression of the peripheral-type benzodiazepine receptor and the advent of steroidogenesis in rat adrenal glands. Endocrinology. 1999 Feb; 140(2): 859-64.

ZIMA, T. et al. Free radicals in the pathogenesis of selected diseases. Cas Lek Cesk, 1995 May, 134: 10, 91-5.

ZIMECKI, M. & ARTYM, J. The effect of psychic stress on the immune response. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2004 Mar 24; 58: 166-75.

ZIMMERBERG, B. et al. Prenatal stress effects are partially ameliorated by prenatal administration of the neurosteroid allopregnanolone. Pharmacol Biochem Behav, 1998 Apr, 59: 4, 819-27.

ZOCHLING, J. et al. Infection and work stress are potential triggers of ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2006 Apr 22.

ZORN, B. et al. Decline in sex ratio at birth after 10-day war in Slovenia. Human Reproduction, vol. 17, Nº 12, 3173-3177, December 2002.

ZORRILLA, E.P. et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. Brain Behav Immun. 2001 Sep; 15(3): 199-226.

ZOUBOULIS, C.C. & BOHM, M. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. Exp Dermatol. 2004; 13 Suppl 4: 31-5.

ZOUBOULIS, C.C. et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 May 14; 99(10): 7148-53.

ZUBIETA, J.K. et al. Medial frontal cortex involvement in PTSD symptoms: a SPECT study. J Psychiatr res, 1999 May, 33: 3, 259-64.

ZURAW, B.L. Urticaria, angioedema, and autoimmunity. Clin Lab Med, 1997 Sep, 17: 3, 559-69.

ET086
8 474257 239001

MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ASUNTOS SOCIALES

INSTITUTO NACIONAL
DE SEGURIDAD E HIGIENE
EN EL TRABAJO