

INTERACCIÓN DE LA UNIDAD MENTE – CUERPO EN LOS PROCESOS DE SALUD
ENFERMEDAD: ESCLEROSIS MÚLTIPLE

MARÍA ISABEL OSSA-LONDOÑO
Psicóloga

MÁSTER EN NEUROCIENCIAS

MÁSTER DE ESPECIALISTA UNIVERSITARIO EN NEUROCIENCIAS

13/05/2008

UNIVERSITAT DE BARCELONA
ESPAÑA

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad compleja en la cual se observa la interacción del sistema nervioso, inmune y endocrino, en una comunicación bidireccional mediante citoquinas, hormonas y neurotransmisores; en la cual interviene una suerte de estructuras nerviosas y endocrinas que regulan la mencionada interacción. Conjuga en su etiopatología una diversidad de factores inmunes, neuroendocrinos, psicológicos y ambientales, que, en concierto con el estrés inmune, al igual que ciertos mediadores psicosociales de la respuesta del estrés, influyen enormemente en su desarrollo y curso, jugando un papel importante en la expresión clínica y el agravamiento de la enfermedad.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

1. MARCO CONCEPTUAL

1.1. Sistema neuro-inmuno-endocrino

1.1.1. Sistema Inmune

1.1.2. Sistema Nervioso

1.1.3. Sistema Endocrino

1.1.4. Interacción neuro-inmuno-endocrina

1.1.4.1. Interacción entre el sistema nervioso y el sistema inmune

1.1.4.2. Interacción entre el sistema inmune y el sistema endocrino

1.2. Estrés

1.2.1. Definición de estrés

1.2.2. Homeostasis y alostasis

1.2.3. Estresores

1.2.3.1. La enfermedad como estresor

1.2.3.1.1. Salud

1.2.3.1.2. Enfermedad

1.2.4. Mediadores psicosociales del estrés

1.2.5. Sistema del estrés

1.2.6. El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y el sistema nervioso autónomo como ejes transversales del sistema neuro-inmuno-endocrino en la fisiología del estrés

1.2.7. Estrés y autoinmunidad

1.3. Esclerosis múltiple

1.3.1. Definición y características de la esclerosis múltiple

1.3.2. Sintomatología de la esclerosis múltiple

1.3.3. Alteraciones neuropsicológicas en la esclerosis múltiple

1.3.4. Evolución clínica de la esclerosis múltiple

1.3.5. Prevalencia en esclerosis múltiple

1.3.6. Etiología de la esclerosis múltiple

1.3.6.1. Factores ambientales y genéticos

1.3.6.2. Factores hormonales

1.3.7. Interacción neuro-inmuno-endocrina en la esclerosis múltiple

1.3.8. El estrés en la esclerosis múltiple

2. CONCLUSIONES

3. GLOSARIO

REFERENCIAS

INTRODUCCIÓN

Desde que el hombre comenzó a preguntarse por las relaciones entre la función cerebral y la conducta, el pensamiento científico ha fluctuado entre concepciones dualistas y monistas. Hasta hace unos años primaba la posición dualista en las diferentes áreas del conocimiento que estudiaban el cuerpo y la mente (psique) como entidades autónomas, dando origen a disciplinas que dividieron al hombre en una parte psíquica y una parte corporal, cuyo análisis se hacía por separado, sin tener en cuenta la realidad total (Canelones, 2001; Mías, 2003; Santiago, 2001b).

Sin embargo, esta concepción ha cambiado en las últimas décadas, gracias a los esfuerzos por entender al hombre y a los avances científicos y tecnológicos logrados. Es así, como diferentes disciplinas han aportando abundante información relacionada con la influencia de los procesos mentales sobre las reacciones corporales; y nuevos elementos de consideración en el estudio de la conducta humana (Kern & Ziemssen, 2008; Mías, 2003), hacen pensar que la mente y el cuerpo, que habían sido consideradas independientes, realmente “forman una unidad funcional indisociable que responde al medio de forma holística o molar, tanto en las respuestas externas, comportamiento, como en las respuestas internas” (Monserrat, 2008) producidas en la mente-cerebro.

Cada vez se conocen más datos que respaldan esta hipótesis. Así por ejemplo, se ha demostrado que diferentes estados psicológicos y factores biopsicosociales como el estrés, las emociones positivas o negativas y la conducta, afectan la función inmune, que a su vez, parece inducir cambios profundos en el afecto y el comportamiento (Fors, Quesada & Peña, 1999; Kern & Ziemssen, 2008). Igualmente,

se admite que los estados cambiantes del organismo influyen sobre la conducta, siendo la actividad nerviosa la privilegiada en dicha influencia, [...] que no solo atañe a las funciones primarias del SN (reflejos, sensaciones y movimientos) sino también a expresiones psicológicas complejas (motivaciones, emociones, lenguaje, pensamiento, etc.) (Mías, 2003).

También hay evidencias indirectas que demuestran que, los trastornos psicológicos, son capaces de alterar el sistema inmune, lo que puede influir en la vulnerabilidad a las enfermedades, y al curso de las mismas. Por ejemplo se ha observado en personas afectadas por desastres naturales, que genera altos niveles de estrés con el consiguiente aumento de la activación fisiológica (arousal) y, en consecuencia, la vulnerabilidad necesaria para la presentación de múltiples dificultades en la esfera psíquica, tales como: los desordenes de ansiedad y, entre ellos, el trastorno por estrés postraumático; así como enfermedades físicas asociadas a este que van, desde las consecuencias directas del desastre, hasta cualquier enfermedad sistémica como consecuencia de la alteración del sistema inmunológico (Canelones, 2001).

Las neurociencias particularmente, y entre ellas la biopsicología, han buscado respuestas a estos cuestionamientos, centrando su atención en “la actividad del sistema nervioso y la individualidad de la acción humana” (Sánchez, 2008), en los posibles efectos que tienen las funciones cerebrales sobre la conducta normal y patológica; encontrando que existe una gran variedad de alteraciones fisiológicas que pueden ocasionar trastornos psicológicos y psiquiátricos, que a su vez pueden exacerbar la enfermedad física, confirmando la influencia de lo psíquico en la relación salud-enfermedad de los diferentes sistemas del organismo aparentemente por medio del sistema inmune (Fride, 2008; Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004; Santiago, 2001b).

Es así como las investigaciones han demostrado que la mente y el cuerpo se comunican entre sí, y a su vez con el entorno, siendo incluso una unidad indivisible, inseparable e interdependiente que modula los procesos de salud y enfermedad y puede impactar sobre la calidad de vida de los individuos (Moriello, 2005; Santiago, 2001b; Ucha, 2008). “Una extensa red de comunicaciones interrelacionadas a través de moléculas como los neurotransmisores, las hormonas y las citoquinas” (Eiguchi & Soneira, 2002) que actúan como mensajeras, llevando información entre los sistemas nervioso, endócrino e inmune. Un intercambio permanente de información bidireccional, dinámico y complejo entre sistemas, que permite establecer contacto entre los procesos mentales y corporales (Fors, Quesada & Peña, 1999; Klinger, Díaz, Arturo, Ávila & Tobar, 2002; Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005; Miralles, Otin & Rojo, 2003; Tremearne, 2003; Ucha, 2008)

De esta manera, la comprensión de la unidad mente-cuerpo se extiende a la relación de lo psíquico con todo el organismo, como ocurre en diversidad de enfermedades cardiovasculares, digestivas, dermatológicas, y enfermedades autoinmunes; señalando que la mente (o la actividad del cerebro) es la primera línea que el cuerpo posee para defenderse de la enfermedad, desarrollarla o exacerbarla (Santiago, 2001b; Ucha, 2008).

En las próximas páginas se abordarán las implicaciones que esta comunicación bidireccional entre los sistemas nervioso, inmune y endocrino tienen particularmente sobre la esclerosis múltiple, la enfermedad autoinmune más frecuente del sistema nervioso central, que se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles y cuya expresión clínica puede ser modificada por ambientes permisivos y protectores. Afectando principalmente a adultos jóvenes, siendo una enfermedad de carácter crónico y discapacitante (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Reconocida por presentar múltiples lesiones a nivel del sistema nervioso central, caracterizadas por inflamación, desmielinización y gliosis; y en la cual participan coordinadamente diversas moléculas como citoquinas, oligodendrocitos, linfocitos, hormonas, comprometiendo tanto al sistema nervioso como al sistema inmune y el endocrino, confirmando así, una interrelación sistémica en su patogénesis (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Aréchiga-Urtuzuástegui, 1999).

Esta comunicación intersistémica en la esclerosis múltiple, se abordará paso a paso en páginas subsecuentes. Inicialmente se comentarán por separado los conceptos generales de cada sistema, a manera de introducción, sin buscar la profundidad que

tendrían los textos de inmunología, endocrinología, o psicobiología, confiando en que queden establecidas las bases que facilitarán el abordaje de esta interacción y sus elementos característicos. Seguidamente, se pasará al planteamiento del estrés y sus implicaciones en el organismo, sus componentes básicos, definiciones y factores asociados, y su papel en la interacción entre los sistemas nervioso, inmune y endocrino. Procediendo finalmente a la unión de todos estos fundamentos en relación con la esclerosis múltiple, competencia última de este trabajo.

En las páginas finales se ofrece un glosario, el cual contiene una serie de términos, que ayudarán al lector en la comprensión del texto, que ha sido pensado principalmente, para quienes buscan iniciarse en el tema.

Esta monografía ofrece pues, una presentación de la interacción de la unidad mente-cuerpo en los procesos de salud-enfermedad, más específicamente en una de las enfermedades autoinmunes neurológicas más significativas: la esclerosis múltiple.

INTERACCIÓN DE LA UNIDAD MENTE-CUERPO EN LOS PROCESOS DE SALUD-ENFERMEDAD: ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1. MARCO CONCEPTUAL

1.1. Sistema neuro-inmuno-endocrino

1.1.1. Sistema inmune

El Sistema Inmune (SI) es el encargado de identificar y eliminar cualquier agente o sustancia extraña que ingrese al organismo (antígeno) y que comprometa su equilibrio, entre los cuales podrían estar los virus, las bacterias, los hongos y los parásitos; y las células alteradas, las células que no pertenecen al cuerpo (trasplantes), o las células que si pertenecen al organismo, pero nunca han entrado en contacto con el resto del mismo, como se da en las enfermedades autoinmunes (Kalat, 2004; Oblitas, s.f.; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001; Vera-Villarreal & Buela-Casal, 1999).

De acuerdo con esto, entre las funciones básicas del sistema inmune se pueden señalar las siguientes: la vigilancia permanente del organismo ante la aparición de peligros inmunológicos; la detección y eliminación de antígenos (Ag); la detección y eliminación de material extraño no infeccioso (células muertas en los propios tejidos); la curación de heridas y eliminación de residuos; y la detección y eliminación de tumores y tejido neoplásico (Oblitas, s.f.).

Los órganos de este sistema comparten innervación con el sistema nervioso autónomo (SNA), especialmente terminales de la innervación del sistema nervioso simpático (SNS), porque sus fibras terminan en los órganos linfáticos (médula ósea, timo, bazo y ganglios linfáticos), o en la proximidad de una gran variedad de células blanco del sistema inmunológico (macrófagos, linfocitos T CD4+ y CD8+ y NK) (Gómez & Escobar, 2008). “La denervación simpática de los órganos inmunes trae como consecuencia un incremento en la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas e inflamatorias” (Gómez & Escobar, 2008), que pueden tener sintomatología psiquiátrica semejante a la clínica depresiva o a los trastornos de ansiedad, debido a las diversas interconexiones entre ambos sistemas (nervioso e inmune) (Pérez, 2008).

El sistema inmune cuenta con diversos mecanismos de acción contra los antígenos, que dividen la respuesta inmune en dos clases. La inmunidad innata o inespecífica, es primera línea de defensa del organismo, y actúa rápidamente aislando el tejido dañado y la infección en el punto de entrada del agente patógeno. Implica distintas clases de células y moléculas, principalmente macrófagos, neutrófilos, células asesinas naturales (NK por su nombre en inglés: natural killers), enzimas, sistema de complemento y citoquinas (TNF, IL-1, IL-10, IFN- α , IFN- β) (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001; Vera-Villarreal & Buela-Casal,

1999). Este tipo de respuesta “tiene la capacidad de reconocer productos microbianos básicos para la sobrevivencia del microorganismo, lo cual pretende asegurar la eliminación rápida y eficaz del patógeno, antes de que se instaure la infección” (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005). La respuesta innata es inespecífica porque solo identifica clases de microorganismos y este reconocimiento no se hace a nivel molecular (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

La inmunidad adaptativa o específica, es la segunda respuesta del sistema inmune, capaz de reconocer y eliminar específicamente microorganismos o moléculas extrañas, gracias a la participación de células presentadoras de antígeno (CPA), linfocitos T (supresores, citotóxicos y ayudadores) y linfocitos B, entre otras. Esta respuesta se inicia cuando un elemento extraño entra en el organismo generando una cadena de sucesos que llevan a la producción de anticuerpos (Ac), respondiendo selectivamente a través de características como especificidad del antígeno, diversidad y capacidad de generar memoria inmunológica (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001; Vera-Villarreal & Buela-Casal, 1999; Zapata, 2003).

Los anticuerpos, denominados también inmunoglobulinas (Ig) por su papel inmunológico, “cumplen un papel importante en la defensa contra microorganismos, pero en ocasiones se producen como respuesta a otros inmunógenos, causando daño en su reacción” (Mejía, 2007), ocasionando enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea, esclerosis múltiple). Se conocen cinco clases de Inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) según sus diferencias antigénicas individuales (Mejía, 2007).

La IgG es la más abundante, representando así la mayoría de los anticuerpos contra virus, bacterias, parásitos y hongos; tiene propiedades opsonizantes, efectos citolíticos, capacidad de fijar complemento y de neutralizar toxinas, y es la única inmunoglobulina que atraviesa la barrera placentaria, por lo cual es responsable de la protección del recién nacido durante las primeras semanas (Mejía, 2007).

Las IgM son los primeros anticuerpos en responder a la infección, después de la entrada del antígeno. La IgA protege al recién nacido al presentarse en las secreciones externas como la leche materna. La IgD se ha encontrado unida a las membranas de los linfocitos B de la sangre. Finalmente, la IgE se ha visto involucrada en los procesos alérgicos al propiciar la liberación de gránulos de histamina y otros mediadores (Mejía, 2007).

La inmunidad específica a su vez, se divide en dos tipos: inmunidad humoral e inmunidad celular. La inmunidad humoral conduce a la secreción de moléculas específicas (anticuerpos) por parte de los linfocitos B (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Garfield, 1986; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001; Vera-Villarreal & Buela-Casal, 1999), constituyéndose como el “principal mecanismo de defensa contra microorganismos extracelulares y las toxinas que estos puedan producir; involucra la interacción de las células B con el antígeno y su subsiguiente proliferación y diferenciación a células plasmáticas encargadas de secretar los anticuerpos específicos” (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Por otro lado, la respuesta inmune celular inicia cuando una sustancia extraña es fagocitada por las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas), permitiendo que los linfocitos T se activen al reconocer el antígeno y comiencen a diferenciarse y multiplicarse por división celular, incrementando el número de células T con receptores específicos para el antígeno invasor (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Mustaca, 2001; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001; Vera-Villaruel & Buela-Casal, 1999). “Esta respuesta ejerce su función sobre los antígenos que puedan quedar inaccesibles a la acción de anticuerpos circulantes al quedar en el interior de las células, especialmente dentro de macrófagos y fagocitos en general, promoviendo la destrucción de estas células infectadas con microorganismos y eliminar los reservorios de la infección” (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Mientras que la respuesta innata es simple, invariable, rápida, sin memoria y evolutivamente más antigua, la respuesta adaptativa es compleja, de reacción lenta y evolutivamente más actual, de alta especificidad con respecto a patógenos determinados y con memoria inmunológica, puesto que su intensidad incrementa al aumentar el número de exposiciones al mismo antígeno. La respuesta adaptativa puede distinguir entre diferentes antígenos de un microorganismo (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Mustaca, 2001; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001; Vera-Villaruel & Buela-Casal, 1999; Zapata, 2003).

Sin embargo,

la respuesta inmune innata y la inmunidad adquirida no operan por separado, al contrario, son vías complementarias a través de las que se genera una respuesta inmunológica más efectiva. En la mayoría de los casos las reacciones producidas por la inmunidad innata conllevan a una activación de la inmunidad específica o adquirida, para asegurar la eliminación del agente agresor, de tal forma que la respuesta inmune adquirida, busca activar y producir factores que estimulen e incrementen la respuesta inmune innata y aseguren una mejor respuesta inmunológica frente a futuros encuentros con el mismo microorganismo o antígeno (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Ambos tipos de inmunidad tienen la capacidad, bajo condiciones normales de discriminar entre lo propio y lo no propio y responder sólo ante moléculas extrañas, lo cual es esencial para la homeostasis inmunológica y el bienestar del organismo en general, ya que una alteración en esta capacidad puede generar procesos patológicos como la autoinmunidad e incluso, pueden llegar a ser fatales. A esta capacidad se le conoce como tolerancia inmunológica, que se da a nivel central y periférico y es preparada y mantenida por algunos mecanismos, incluyendo selección de linfocitos T por respuesta a presentación antigénica, eliminación de linfocitos autorreactivos, inactivación funcional y bloqueo de la estimulación (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

El sistema inmune tiene una serie de componentes que median las diferentes respuestas inmunológicas, así la respuesta inmune innata se compone de barreras anatómicas (piel, mucosas, queratinocitos, glándulas sebáceas), proteínas circulantes y células implicadas en la quimiotaxis, diapédesis y opsonización (células dendríticas,

células asesinas naturales, monocitos/macrófagos); mientras que la respuesta inmune adaptativa está compuesta por linfocitos T y B, células presentadoras de antígenos profesionales y células efectoras (linfocitos T y B activados, fagocitos mononucleares, linfocitos polimorfo-nucleares y células asesinas naturales) (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Para el adecuado funcionamiento del sistema inmune, ambos tipos de respuestas producen citoquinas y quimioquinas “compuestas por factores solubles con la habilidad de transmitir mensajes entre las células del sistema inmune y entre éste y otros sistemas, como por ejemplo el sistema endocrino o nervioso” (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Las citoquinas son glicoproteínas de bajo peso molecular y función hormonal, que actúan en cascada regulando muchos procesos inmunobiológicos y homeostáticos (hemopoiesis, proliferación, diferenciación celular, apoptosis). Son producidas tanto en la inmunidad innata como adquirida, interviniendo en la regulación de la respuesta inmune y en los procesos inflamatorios que se dan como respuesta de los tejidos vivos ante una agresión (Greca, 2008; Klinger, Díaz, Arturo, Ávila & Tobar, 2002; Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005; Mejía, 2007).

Los procesos inflamatorios comprenden “una serie de mecanismos que determinan cambios homeostáticos en la sangre, el tejido conectivo y las estructuras vasculares, encaminados a controlar el agente agresor y a reparar los daños ocasionados por el mismo” (Mejía, 2007). En sí, la inflamación es un proceso normal que hace parte de los mecanismos de defensa del sistema inmunológico, sin embargo, puede darse inútilmente o prolongarse más allá de lo necesario, dando lugar a manifestaciones clínicas importantes (síntomas depresivos y cambios cognitivos) y daños tisulares (Mejía, 2007; Uribe, 2006). “Las principales citoquinas que participan en los acontecimientos celulares y moleculares asociados con los fenómenos inflamatorios son la IL-1, IL-6, TNF- α y algunos miembros de la familia de las quimioquinas” (Peña, 2007), al igual que IFN- γ , el cual es “producido por linfocitos Th1 en las respuestas inmunes específicas y por células NK activadas” (Peña, 2007).

Las quimioquinas, son citoquinas quimiotácticas de bajo peso molecular, que dirigen la migración y función leucocitaria e intervienen en diversos procesos fisiológicos y patológicos de la respuesta inmune (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Cano & Montoya, 2001; Wainstok, 2003).

Las citoquinas reciben sus nombres por las células que las producen, así: los linfocitos segregan linfoquinas, los monocitos monoquinas y los leucocitos interleuquinas (Greca, 2008). Las linfoquinas son sustancias proteicas producidas por linfocitos de células blásticas, que por distintos mecanismos atacan al antígeno (Mejía, 2007). Las monoquinas son citoquinas pro-inflamatorias (IL-8, IL-15, IL-18, IFN- α y β y TNF- α) cuya expresión es inducida según el tipo de germen (los virus inducen IFN- α , IFN- β e IL-15 y las bacterias IL-1 y TNF- α) (Klinger, Díaz, Arturo, Ávila & Tobar, 2002; Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005). Finalmente las interleuquinas (IL) son glicopéptidos que estimulan la proliferación y maduración de los linfocitos T (Mejía, 2007).

En la inmunidad innata, las citoquinas se producen inmediatamente luego del contacto de las células implicadas en esta respuesta con el antígeno, siendo los

monocitos/macrófagos activados y los linfocitos activados u otras células (endoteliales y fibroblastos) su principal fuente (Peña, 2007). Entre las citoquinas producidas en la respuesta inmune innata están: IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-18, el factor de necrosis tumoral (TNF) y los interferones (IFN) tipo I (IFN- α , IFN- β) y II (IFN- γ) (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Peña, 2007).

La IL-1 tiene efectos pro-inflamatorios al inducir la liberación de histamina en los mastocitos, generando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular en el lugar de la inflamación; promueve la síntesis de proteínas de fase aguda y actúa sobre el sistema nervioso central induciendo el sueño y la anorexia característicos de los procesos infecciosos (Peña, 2007). La reacción de fase aguda se asocia con la producción adicional de péptidos durante los episodios febriles, pues los órganos y glándulas asociadas al sistema inmune son particularmente lábiles al aumento de la temperatura corporal (Mejía, 2007).

Junto con la IL-1, la IL-6 es la principal inductora de la síntesis de proteínas de fase aguda (principalmente fibrinógeno). Tiene efectos en la inflamación, promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas induciendo la producción de inmunoglobulinas, aumenta la producción de IL-2 y el desarrollo de los precursores hematopoyéticos dependientes de la IL-3 (Peña, 2007).

La IL-10 inhibe la síntesis de otras citoquinas (IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-12) y la expresión de complejo mayor de histocompatibilidad clase II; tiene efectos antiproliferativos e inmunomoduladores; regula la angiogénesis y las funciones mediadas por linfocitos T y B; e induce la síntesis de IgG (Peña, 2007).

La IL-12 tiene la capacidad de dirigir la diferenciación de linfocitos Th hacia células efectoras tipo Th1, incrementa la actividad citotóxica de las células NK e induce células LAK (linfocitos asesinos activados por linfocinas) por linfocitos T y células NK; y activa e incrementa la producción de interferón y linfocitos T citotóxicos; se relaciona estrechamente con la IL-18, la cual posee la misma capacidad de inducción de IFN- γ en linfocitos T y células NK (Peña, 2007).

El interferón (IFN) tiene capacidad antiviral y ejerce efectos reguladores sobre la proliferación y la diferenciación de varios tipos celulares, potenciando y regulando la capacidad de respuesta inmune en general (Mejía, 2007; Peña, 2007); “aumenta la acción lítica de las células NK y modula la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) aumentando las de clase I e inhibiendo las de clase II” (Greca, 2008). Los interferones “son producidos por los leucocitos, los linfocitos circulantes y los fibroblastos del tracto gastrointestinal” (Mejía, 2007).

El complejo mayor de histocompatibilidad es un conjunto de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6, que desempeñan un papel muy importante en el reconocimiento de células propias del organismo, permitiéndole diferenciarlas de agentes patógenos (Zuil, 2008). Sus componentes principales son los antígenos de leucocitos humanos (HLA por su nombre en inglés: human leukocytes antigens) de clase I y clase II, formados por una agrupación de genes que participan en la presentación de péptidos intra y extracelulares, determinando la especificidad del reconocimiento antigénico por parte de los linfocitos T (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Sánchez, 2006). Básicamente son “proteínas genéticamente determinadas que influyen en el

sistema inmunológico” (NINDS, 2002), las cuales se encuentran en las membranas de todas las células corporales, donde actúan como señales hacia el sistema inmune, para confirmar que las células hacen parte del cuerpo, y por ende no deben ser atacadas (MSIF, 2006; Sánchez, 2006). Los antígenos para leucocitos humanos clase I presentan péptidos a los linfocitos T CD8+ y los de clase II presentan péptidos a los linfocitos T CD4+ (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Continuando con los interferones, cuando los linfocitos T CD8+ reconocen a los antígenos extraños unidos a las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, el interferón “activa la fase efectora de la inmunidad mediada por células y puede inhibir la fase de reconocimiento del antígeno y prevenir la activación de los linfocitos T ayudadores unidos a las moléculas de clase II del CMH” (Greca, 2008). El interferón también inhibe la proliferación celular a través de las mismas enzimas que inhiben la replicación viral (Greca, 2008). Se clasifican en interferón tipo I y tipo II.

Los interferones de tipo I (IFN- α y IFN- β), tienen capacidad antiviral y antiproliferativa principalmente; y el IFN- γ de tipo II con un mayor efecto inmunomodulador, activa los linfocitos T citotóxicos y las NK. Ambos tipos incrementan la expresión de moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (Greca, 2008; Peña, 2007). El IFN- γ es producido por monocitos y macrófagos principalmente, mientras que el IFN- α es secretado por fibroblastos y algunas células epiteliales (Peña, 2007).

El factor de necrosis tumoral (TNF) es un mediador esencial en la infección por bacterias y otros microorganismos, ejerciendo numerosas funciones sobre las respuestas inmunes (Greca, 2008; Peña, 2007). El factor de necrosis tumoral se clasifica en dos:

El TNF- α es producido fundamentalmente por monocitos y macrófagos en respuesta a antígenos bacterianos, tales como el LPS [lipopolisacárido], siendo esta citoquina el principal responsable del shock séptico asociado a bacteriemias. También puede ser producido por linfocitos T y B, NK, fibroblastos y mastocitos. Junto con la IL-1 está implicado en los procesos inflamatorios derivados de los procesos infecciosos, elevando la temperatura corporal y produciendo caquexia y sueño al actuar sobre el SNC. Por otra parte, induce la expresión de moléculas de adhesión y estimula la producción de IL-8 por células del endotelio vascular, lo que contribuye a la extravasación de linfocitos, neutrófilos y monocitos. El TNF- β o linfoxina, es producido exclusivamente por linfocitos T activados, aunque se une a los mismos receptores que el TNF- α e induce funciones similares (Peña, 2007).

Por otra parte, las citoquinas en la inmunidad adaptativa son producidas por células efectoras específicas. De esta forma, la inmunidad celular implica linfocitos Th1, mientras que los Th2 promueven la respuesta inmune humoral (Peña, 2007). Esta clasificación corresponde a los linfocitos T ayudadores (Th), principalmente células CD4+, que “estimulan la producción de citoquinas y favorecen la activación de otras células que participan en la respuesta inmune” como los linfocitos B; y a los linfocitos T CD8+, que por su parte son citotóxicos, en respuesta a la estimulación antigénica y a la presencia de citoquinas producidas por otras células, que también permiten clasificarlos en Th1 o Th2 (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Klinger, Díaz, Arturo, Ávila & Tobar, 2002).

Tanto las CD4⁺ como las CD8⁺ son las células efectoras de la respuesta inmune celular y pueden inducir la síntesis de citoquinas. “Estas células pueden subdividirse en dos grupos conocidos como células T ayudadoras tipo 1 (Th1), cuya característica primordial es la síntesis de IL-2 e IFN- γ , pero no de IL-4, 5 ó 6, y células T ayudadoras tipo 2 (Th2) las cuales secretan IL-4, 5 y 6, pero no IL-2 ni IFN- γ ” (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Los linfocitos Th1 producen IL-2 e IFN- γ que activan macrófagos, células NK, CD4 y CD8 efectoras de la inmunidad celular, mientras que las clonas 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 los linfocitos B, así: IL4 induce la síntesis de IgG 1, 3 y 4; IL-5 induce IgA y eosinófilos, IL-6 induce IgM, e IgE es inducida por altos niveles de IL-4 e IL-13. Las CPA y macrófagos además de fagocitar y presentar antígenos modulan la inmunidad específica, secretando IL-12 que estimula la producción de IFN- γ y células Th1; por el contrario, si secretan IL-10 e IL-6 estimulan clonas Th2 (Klinger, Díaz, Arturo, Ávila & Tobar, 2002).

Los linfocitos Th1 eliminan diferentes gérmenes de crecimiento intracelular (virus, micobacterias, tumores), mientras que los Th2 neutralizan y opsonizan gérmenes extracelulares. “La polarización Th1/Th2 del sistema inmune ejerce regulación cruzada teniendo en cuenta que las citoquinas que generan células Th1 inhiben el desarrollo de Th2 mientras que las interleuquinas que generan células Th2 en su mayoría son anti-inflamatorias y anulan las acciones pro-inflamatorias de las Th1” (Klinger, Díaz, Arturo, Ávila & Tobar, 2002; Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005).

Existe también un subgrupo de linfocitos T reguladores (Th3) que producen IL-4, IL-10 y factor de crecimiento transformador- β (TGF- β), con funciones supresoras en la tolerancia periférica y la homeostasis inmune. Y linfocitos Th0 que producen altos niveles de IL-2, IL-4 e IFN- γ , pero aún no tienen un patrón definido de producción de citoquinas (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

El TGF- β es producido por linfocitos T, plaquetas y otros tipos de células, tiene efectos inmunomoduladores, “incrementa la proliferación de fibroblastos, osteoblastos y células musculares lisas e incrementa la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, lo que favorece la curación de las heridas” (Peña, 2007).

La IL-2 tiene un papel esencial en el desarrollo de las respuestas inflamatorias crónicas tanto humorales como celulares, es el principal agente de control de la proliferación de células T, y es factor estimulador del crecimiento de linfocitos T, B y NK (Peña, 2007); además:

promueve la actividad citotóxica mediada por linfocitos T y células NK, así como el desarrollo de células LAK (células asesinas activadas por citoquinas). Tras unirse a su receptor en linfocitos T, activa la secreción de IFN- α , linfoxina, IL-4, IL-3, IL-5 y GM-CSF. Sobre los linfocitos B estimula su crecimiento y diferenciación e incrementa la expresión de moléculas de CMH de clase II (Peña, 2007).

La IL-15 comparte la estimulación de células NK, la proliferación y diferenciación linfocitaria, y otras actividades biológicas con la IL-2; e “incrementa la expresión de antígenos de HLA de clase I y II en varios tipos celulares, lo que facilita su función presentadora de Ag y activa a los macrófagos, incrementando su capacidad tumoricida y de defensa contra las infecciones” (Peña, 2007).

La IL-4 por otro lado, posee efectos inmunosupresores y promueve la diferenciación de linfocitos T hacia células Th2, inhibiendo la generación de células Th1; se ha relacionado con el desarrollo de los procesos alérgicos y con el incremento de IgE en las infecciones parasitarias (Peña, 2007).

La IL-13 está genéticamente relacionada con la IL-4 por lo que comparte muchas de sus funciones; tiene actividad inmunosupresora pues inhibe la producción de citoquinas inflamatorias por los monocitos junto con la IL-4 y la IL-10, incrementa la proliferación y diferenciación de monocitos y linfocitos B, y promueve la producción de IgE (Peña, 2007).

Finalmente, la IL-16 se acumula y secreta en los linfocitos T CD8+, en respuesta a la estimulación con serotonina o histamina; y tiene un factor quimiotáctico de linfocitos debido a su efecto atrayente sobre los linfocitos T CD4+ (Peña, 2007).

El Sistema Nervioso (SN) también está involucrado en la modulación de la respuesta inmune, al ser capaz de detectar alteraciones en la reactividad inmune mediante un sistema sensorial molecular y de iniciar un cambio en la misma (Gómez & Escobar, 2008). El sistema nervioso envía señales al sistema inmune a través de diversas estructuras mediante la producción de hormonas y neurotransmisores, y el sistema inmune emite sus propias señales mediante las citoquinas (Greca, 2008).

El SNC actúa sobre la inmunidad a través de varios mecanismos: a) respuesta hormonal frente al estrés con liberación de glucocorticoides, b) liberación de noradrenalina por el sistema nervioso autónomo, c) liberación de neuropéptidos (sustancia P) por los nervios periféricos, d) producción local de hormona liberadora de ACTH (Greca, 2008).

1.1.2. Sistema nervioso

El Sistema Nervioso se encarga de producir y conducir impulsos o corrientes eléctricas, responsables de distintos aspectos de la conducta, y está conformado principalmente por neuronas y células gliales (Garfield, 1986; Kolb & Whishaw, 2006).

Funcionalmente se divide en sistema nervioso somático y sistema nervioso visceral. El somático se encarga de transmitir información sensitiva (tacto, temperatura, dolor) y controlar el movimiento de los músculos esqueléticos (brazos, manos, piernas). Mientras el visceral, por otro lado, controla los órganos internos ajenos a la influencia de los vasos sanguíneos (miosis, midriasis) (OIT, 1998).

Anatómicamente se divide en sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico, sistema nervioso autónomo (SNA) y sistema neuroendocrino (SNE). El sistema

nervioso central, formado por cerebro y médula espinal, controla diversos aspectos de la conducta (frecuencia cardíaca, respiración, coordinación de movimientos, funciones mentales superiores, expresión emocional). El sistema nervioso periférico recibe información proveniente de estímulos externos (receptores sensoriales), la conduce al sistema nervioso central donde es procesada, y trae de vuelta las respuestas efectoras (reacciones motoras) (OIT, 1998).

El sistema nervioso autónomo regula los impulsos biológicos (temperatura, hambre, impulso sexual) y las respuestas emocionales (motivación, estado de ánimo, afectividad); controla la actividad de los diferentes componentes viscerales y se subdivide en sistema nervioso simpático (SNS) y sistema nervioso parasimpático (SNP) que inervan los diferentes órganos viscerales cumpliendo funciones contrarias para lograr el efecto opuesto en pro de la homeostasis de las funciones corporales. Entre las funciones del sistema nervioso autónomo están “regular la actividad de los músculos lisos, del corazón, de las glándulas del aparato digestivo, de las glándulas sudoríparas y de las suprarrenales y otras glándulas endocrinas” (OIT, 1998).

Por último, el sistema neuroendocrino es un modulador de la función corporal y de la conducta humana. Se compone de glándulas que liberan sus mensajes químicos a la circulación sanguínea y controla el metabolismo corporal a través de las hormonas. Es regulado por el sistema nervioso central y por aferencias endocrinas (OIT, 1998).

Las neuronas son las células funcionales del sistema nervioso, las cuales conducen información en forma de impulso eléctrico, que pasa a través de los axones y dendritas, donde se libera un neurotransmisor (NT). Éste puede inhibir o excitar la neurona próxima o los órganos efectores (músculos y glándulas), posibilitando el paso de la información mediante cambios momentáneos en el potencial eléctrico de la neurona. Entre sus funciones están la síntesis de proteínas, el transporte axonal, la generación y conducción del potencial de acción, la transmisión sináptica y la formación y el mantenimiento de la mielina (Garfield, 1986; OIT, 1998).

Los neurotransmisores son sustancias químicas sintetizadas por las neuronas, que pueden categorizarse por familias, así: aminoácidos (glutamato, GABA, glicina, aspartato); péptidos, que dependiendo de su tamaño pueden llamarse polipéptidos o proteínas (endorfinas, sustancia P, neuropeptido Y); aminoácido modificado (acetilcolina), monoaminas (serotonina, dopamina, noradrenalina, adrenalina); purinas (ATP, adenosina); y gases (óxido nítrico) (Kalat, 2004).

En las neuronas, las dendritas están revestidas de receptores sinápticos especializados, a través de los cuales reciben la información proveniente de otras neuronas; y los axones están cubiertos por vainas de mielina con interrupciones entre estas, llamadas nódulos de Ranvier. En los nervios periféricos, estas vainas se originan en la membrana de las células de Schwann, mientras que en el sistema nervioso central proceden de las membranas de los oligodendrocitos. La mielina es un material aislante que en ambos casos facilita la propagación del potencial de acción (Kalat, 2004; OIT, 1998).

El potencial de acción es una respuesta rápida de despolarización y una ligera vuelta a la polarización normal, que permite el paso del impulso eléctrico y funciona de la

siguiente manera: cuando la membrana está en reposo, los canales de sodio están cerrados, y los canales de potasio están casi cerrados, por lo tanto, se impide el flujo de sodio y el potasio circula lentamente. Entonces, la membrana de la neurona, que es generalmente impermeable al sodio, incrementa en alto grado su permeabilidad durante el potencial de acción, abriendo los canales de sodio para que éste circule libremente. Cuando el potencial de acción está en marcha, los canales de potasio se abren permitiendo que los iones de potasio circulen fuera del axón transportando la carga positiva. Finalmente la bomba de sodio-potasio restaura la distribución iónica original. Esta bomba de sodio-potasio, es una compleja proteína que transporta periódicamente tres iones de sodio fuera de la célula e introduce dentro de esta dos iones de potasio. Este proceso de reposo-activación neuronal, es el mecanismo principal de transmisión de los impulsos nerviosos (Kalat, 2004).

De otro lado, las células gliales, otro tipo de células del sistema nervioso, no transportan mensajes eléctricos por sí mismas, sin embargo, intercambian sustancias químicas con neuronas vecinas. Las células de la glía son de diferentes tipos: endoteliales, astrocitos, microgliales, células de Schwann, oligodendrocitos; y sirven de apoyo físico a las neuronas y las proveen de nutrientes; ayudan a sincronizar la actividad de los axones; eliminan fragmentos de neuronas después de su muerte y otro material de desecho; guían la migración neuronal y el crecimiento axonal y dendrítico durante el desarrollo embrionario; y contribuyen al proceso de comunicación química (Garfield, 1986; Kalat, 2004; Kolb & Whishaw, 2006; OIT, 1998).

Otro importante componente del sistema nervioso es la barrera hemato-encefálica (BHE), que mantiene fuera del cerebro la mayoría de sustancias químicas, y de este modo, expulsa los antígenos exponiéndolos para que las células de sistema inmune respondan ante él con sus diversos mecanismos (Kalat, 2004).

Entre las estructuras del sistema nervioso cabe destacar la corteza cerebral, la médula espinal, el tronco cerebral, el cerebelo y estructuras subcorticales como el tálamo, el hipotálamo, la hipófisis, los ganglios basales y el hipocampo.

La corteza cerebral está compuesta por cuerpos neuronales principalmente. La conforman dos hemisferios cerebrales, conectados entre sí, por haces de fibras nerviosas (cuerpo calloso y comisura anterior), y se divide en lóbulos (prefrontales, frontales, temporales, parietales, occipitales, insular). Está directamente implicada en los procesos mentales superiores y en la recepción de información sensorial y el control motor (Kalat, 2004; OIT, 1998).

La médula espinal se aloja en el interior de la columna vertebral y se divide en cuatro segmentos (cervical, torácico, lumbar y sacro). Influye tanto en la conducta simple como compleja y es controlada por el cerebro, aunque ciertos movimientos reflejos dependen exclusivamente de ella. Toda información sensitivo-motora pasa a través de la médula espinal de la siguiente forma: los paquetes de axones que forman la porción dorsal de la médula espinal, reciben y transportan información sensitiva; la región ventral contiene células nerviosas que regulan la función motora transportando la información motora a músculos y glándulas; y la región media de la médula espinal dorsal se asocia a

información de las funciones autónomas. Por ende, la parte posterior de la médula espinal, es sensitiva, en tanto la parte anterior es motora (Kalat, 2004; Kolb & Whishaw, 2006; OIT, 1998).

El tallo cerebral responde a los estímulos externos e interviene en la regulación de la temperatura corporal, el hambre y la sed, el ciclo vigilia-sueño, la respiración y la frecuencia cardíaca, entre otras funciones vitales para el organismo; y también en acciones complejas como la marcha y la conducta sexual. Principalmente se distinguen en esta estructura: el bulbo raquídeo, la protuberancia y la formación reticular. A través de los nervios craneales, el bulbo controla numerosos reflejos vitales (salivación, tos, frecuencia cardíaca, estornudos), que a la vez, controlan las sensaciones procedentes de la cabeza y sus movimientos musculares. En la protuberancia es donde la mayoría de axones se decusan, haciendo que los hemisferios tengan un control contralateral. Por último, la formación reticular controla las áreas motoras de la médula espinal y participa en el ciclo vigilia-sueño y la conciencia (Kalat, 2004; Kolb & Whishaw, 2006).

El cerebelo contribuye en el control motor, recibiendo información sensitiva y enviando mensajes motores esenciales para tal fin. Es responsable de la coordinación, el equilibrio y la temporalidad. Participa en la ejecución de los movimientos finos y se le concede además, participación en funciones cognitivas como la percepción visoespacial, la fluencia del lenguaje, los procesos de aprendizaje de patrones motores, y la regulación de funciones ejecutivas y emocionales (Kalat, 2004; Kolb & Whishaw, 2006; OIT, 1998).

El tálamo está formado por agrupaciones neuronales o núcleos, proyectados a un área específica de la corteza cerebral, permitiéndole transmitir información sensitiva a su respectivo destino; transmitir información intercortical; y transmitir información a otras áreas regiones cerebrales (tronco cerebral). De esta forma, envía a las áreas respectivas de la corteza cerebral, información sensitiva, sobre el movimiento, la actividad del sistema límbico, la actividad intratalámica y la actividad de la formación reticular del tronco encefálico (Kolb & Whishaw, 2006; OIT, 1998).

El hipotálamo se sitúa en la base del cerebro y “participa en casi todos los aspectos de la conducta motivada como la alimentación, la conducta sexual, el sueño, la regulación de la temperatura, la conducta emocional, las funciones endocrinas y los movimientos” (Kolb & Whishaw, 2006). Junto con la corteza límbica, las regiones límbicas del prosencéfalo y los núcleos autónomos del tallo cerebral, forman un circuito nervioso que regula el flujo autónomo y neuroendocrino, contribuyendo en la modulación del sistema inmune (Gómez & Escobar, 2008).

El hipotálamo controla las funciones endocrinas mediante conexiones con la hipófisis. De hecho, “es la conexión entre los sistemas nervioso y endocrino, y muchas de sus células nerviosas llevan a cabo funciones secretoras” (OIT, 1998). En él se producen las hormonas liberadas por la neurohipófisis (hipófisis posterior) y las que actúan sobre la adenohipófisis (hipófisis anterior), aumentando o inhibiendo la producción de hormonas que operan sobre otras glándulas (tiroides, suprarrenales, gónadas). Se encuentra conectado con otras regiones del prosencéfalo, mesencéfalo y sistema límbico (asociado a las emociones) (Kalat, 2004; OIT, 1998).

La hipófisis es una glándula endocrina conectada a los núcleos hipotalámicos por medio de neuronas, que sintetiza y libera hormonas a la circulación sanguínea, la cual les sirve de transporte para llegar a otros órganos (Kalat, 2004; OIT, 1998).

Los ganglios basales son un conjunto de estructuras subcorticales, situados hacia el centro del cerebro, bajo las regiones anteriores de la neocorteza; incluyen el putamen, el globo pálido, el núcleo caudado y la amígdala. Estos ganglios, constituyen centros importantes del sistema motor extrapiramidal, la planificación de secuencias del comportamiento y aspectos de la memoria y la expresión emocional (Kalat, 2004; Kolb & Whishaw, 2006; OIT, 1998).

Los ganglios de la base están relacionados con la corteza cerebral, ya que el núcleo caudado recibe proyecciones de la neocorteza, y envía sus proyecciones al tálamo a través del putamen y el globo pálido, y desde el tálamo hacia las áreas motoras corticales. Tienen además, conexiones recíprocas con núcleos nerviosos como la sustancia nigra (Kolb & Whishaw, 2006).

El hipocampo es una estructura rica en receptores para glucocorticoides (GC), ubicada entre el tálamo y la corteza cerebral, cuyas interconexiones con el resto del prosencéfalo le permiten posiblemente, participar en el ensamblaje de las piezas que facilitan la formación de recuerdos. Es así, como está involucrado en diversos procesos de memoria (declarativa, espacial, sensorial, contextual) (Gabriel. & Pieczanski, 2008; Kalat, 2004; Vélez, Rojas, Borrero & Restrepo, 2004). Además, participa en la finalización de la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) ante el estrés, puesto que “la estimulación de esta función cognitiva ante situaciones estresantes es crucial para descifrar posteriormente qué situaciones son peligrosas y cuáles no” (Gabriel. & Pieczanski, 2008).

“El estrés crónico produce atrofia del hipocampo, comprometiendo sus funciones y perpetuando la elevación de los corticoides. También se detecta una disminución de la ramificación dendrítica y del número de neuronas en el giro dentado” (Gabriel. & Pieczanski, 2008). Aunque estos efectos pueden ser reversibles en otras alteraciones en que también se ve comprometido el hipocampo (Cushing, trastornos depresivos), en el “estrés excesivamente severo y prolongado causa pérdida neuronal hipocampal” (Gabriel. & Pieczanski, 2008).

Finalmente, la Amígdala regula la liberación de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y cortisol; y se conoce como un área de integración de las respuestas emocionales, gracias a sus abundantes conexiones con la corteza y el tallo cerebral, con los ganglios basales, el sistema nervioso autónomo, el tálamo, el hipotálamo y el hipocampo. Estas respuestas pueden producir conductas de afrontamiento o de activación fisiológica que afecten el equilibrio corporal (como es el caso del estrés) (Gabriel. & Pieczanski, 2008; Santiago, 2001a). “Las conexiones bidireccionales entre la corteza prefrontal y la amígdala explican cómo los pensamientos están relacionados con las emociones y con la activación fisiológica” (Santiago, 2001a).

El sistema nervioso y el sistema endocrino (SE) tienen funciones integradas y recíprocas que permiten el control de los procesos fisiológicos y la homeostasis del

organismo (OIT, 1998), constituyendo así, “los dos principales sistemas de comunicación y control del organismo en toda su extensión” (Bianchi, 2005).

El sistema nervioso se comunica pues, mediante la transmisión de impulsos y la liberación local de neurotransmisores en las inmediaciones de las células blanco, produciendo una respuesta rápida y localizada. Mientras el sistema endocrino, induce una respuesta más lenta y menos localizada en las células, tejidos y órganos específicos, comunicándose mediante la liberación de hormonas que llegan al aparato circulatorio y son transportadas hasta las células u órganos blanco (Alzola, 2002).

1.1.3. Sistema endocrino

El sistema endocrino es un conjunto de órganos distribuidos por el organismo, que secretan mediadores químicos (hormonas) al torrente sanguíneo, y es regulado por el sistema nervioso. Estas hormonas actúan sobre órganos o células diana, donde cumplen una función metabólica determinada para la cual fueron liberadas (Bianchi, 2005; Carreño & Moyano, 2008; Garfield, 1986).

Las glándulas endocrinas como la hipófisis, el hipotálamo y las suprarrenales, regulan los procesos corporales a través de la síntesis de hormonas; aunque estas también pueden ser sintetizadas por células diseminadas en otros órganos como las células paracrinas y componentes endocrinos de glándulas con doble función (exocrina y endocrina) como el riñón o el páncreas (Carreño & Moyano, 2008; Garfield, 1986).

Las hormonas son sustancias con una estructura química definida, que varían en su composición dependiendo del lugar donde se originan. Pueden clasificarse en hormonas esteroides o lipídicas (testosterona, estradiol, cortisol, estrógeno, progesterona), hormonas derivadas de aminoácidos (tiroxina, adrenalina, noradrenalina) y hormonas proteicas o peptídicas (insulina, prolactina, parathormona), pudiendo actuar a nivel local, general o en tejidos donde se encuentran sus receptores (Alzola, 2002; Bianchi, 2005; Kalat, 2004).

Una vez liberadas a la circulación sanguínea, las hormonas son guiadas por la pared vascular hasta el órgano o célula diana, donde llevarán a cabo su respectiva función (Alzola, 2002; Bianchi, 2005; Garfield, 1986). Cuando la función de alguna hormona resulta excesiva, se da un proceso de retroalimentación, donde algún factor relacionado con dicha función, retroalimenta la glándula endocrina, provocando un efecto negativo que disminuye la secreción, teniendo entonces la capacidad de autorregularse (Bianchi, 2005).

El tiempo de acción de las hormonas varía dependiendo de cada tipo, algunas tales como la adrenalina y noradrenalina son secretadas y utilizadas en segundos luego de su utilización, por el contrario otras tales como la tiroxina y la hormona de crecimiento pueden tardar meses en producir su efecto completo. Por lo tanto cada una posee su propio comienzo y duración de acción adecuados para ejercer su control específico (Bianchi, 2005).

Por otro lado las glándulas endocrinas se encargan de sintetizar y almacenar las hormonas, y se encuentran distribuidas ampliamente por todo el organismo (Bianchi, 2005).

La hipófisis o glándula pituitaria produce diversas hormonas encargadas de regular el crecimiento, la reproducción y el metabolismo; se conecta con el hipotálamo a través del tallo hipofisario, y está dividida anatómicamente en dos partes. La adenohipofisis o hipófisis anterior secreta hormona de crecimiento (GH), hormona adrenocorticotrófica (ACTH), tirotrofina (TSH), prolactina (PRL), hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). La neurohipofisis o hipófisis posterior, por otro lado, secreta vasopresina u hormona antidiurética (ADH) y oxitocina (OT) (Alzola, 2002; Bianchi, 2005; Kalat, 2004).

La adenohipófisis contiene diferentes tipos celulares, cada uno especializado en la síntesis de cada una de las hormonas: células somatotropas, corticotropas, tiotropas, gonadotropas y lactotropas. En el caso de la neurohipofisis las células que secretan sus hormonas no están localizadas en ella sino en dos grandes núcleos hipotalámicos: núcleo supraóptico y núcleo paraventricular, y desde allí son transportadas hasta la neurohipofisis (Bianchi, 2005).

La hipófisis también se conecta con el encéfalo mediante fascículos nerviosos, siendo irrigada por vasos que riegan al encéfalo, mostrando una interconexión entre sistema endocrino y sistema nervioso, permitiendo conservar el equilibrio fisiológico (Alzola, 2002). “De hecho, la secreción de casi todas las hormonas producidas por la hipófisis se encuentra bajo el control de señales hormonales o nerviosas provenientes del hipotálamo” (Alzola, 2002).

El hipotálamo es la región ventral del diencéfalo que rodea al tercer ventrículo y recibe señales de todas las fuentes del sistema nervioso. Es el centro de información encargado de censar el estado del organismo, dirigiendo las funciones vitales (temperatura, ciclo vigilia-sueño, actividad sexual) y otras funciones viscerales a través del sistema nervioso autónomo. Mantiene en circulación niveles hormonales constantes mediante un sistema de retroalimentación negativa, aumentando o disminuyendo la liberación de ciertas hormonas para que los niveles permanezcan en equilibrio. Los axones de su parte anterior constituyen el eje hipotálamo-hipofisario que termina en la neurohipófisis. (Alzola, 2002; Bianchi, 2005; Greca, 2008; Kalat, 2004).

El eje hipotalamo-hipofisario es donde convergen ambos sistemas (nervioso e inmune) y tiene a su cargo la regulación general a través de neurotransmisores (NT), neuromoduladores (NM) y hormonas. Los neurotransmisores son sustancias liberadas al espacio sináptico que generan respuestas rápidas de las células efectoras, mientras que los neuromoduladores son sustancias que generan una respuesta más lenta que modula el potencial de membrana de la neurona en respuesta a un estímulo determinado, y su actividad induce la liberación del neurotransmisor específico de la neurona involucrada (Greca, 2008).

Tanto los NT como los NM son sustancias de origen peptídico (neuropéptidos). Otros péptidos derivados del sistema inmunológico (citoquinas) actúan como neuroinmunotransmisores (NIT) y algunas de estas sustancias, juntamente con mediadores y hormonas son utilizadas simultáneamente por los sistemas

neuroendocrino e inmune coexistiendo en el tejido linfático, el endocrino y el neural. (Greca, 2008).

Se ha demostrado “que algunos neuropéptidos se liberan en sinapsis convencionales y que algunos transmisores de pequeño tamaño pueden pasar al torrente sanguíneo” (Aréchiga-Urtuzuástegui, 1999), por lo que las diferencias entre neurotransmisores y neurohormonas se hacen cada vez más sutiles (Aréchiga-Urtuzuástegui, 1999). De hecho, existe un grupo de células intermedias, “que sin ser neuronas, poseen rasgos histoquímicos comunes entre las neuronas y las células endócrinas y producen sustancias identificadas como transmisores o como hormonas” (Aréchiga-Urtuzuástegui, 1999).

Entre las hormonas reguladoras producidas por el hipotálamo están la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), el péptido vasointestinal (VIP) y la dopamina (DA); además produce otras sustancias peptídicas reguladoras a distintos niveles como adrenalina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina, GABA, vasopresina y oxitocina (Greca, 2008).

Además de controlar la hipófisis, el hipotálamo recibe también estimulación desde diversas zonas del SNC (información relacionada con las concentraciones plasmáticas circulantes de electrolitos y hormonas, y control del sistema nervioso autónomo); por lo tanto es el centro encefálico para la conservación de la homeostasia (Alzola, 2002).

De otro lado, la tiroides es una glándula de secreción interna, cuyos folículos tienen terminaciones ciegas de los vasos linfáticos. Esta glándula secreta tiroxina, adrenalina y noradrenalina, y es activada por la TSH y regula el metabolismo basal. Las paratiroides suelen estar íntimamente ligadas a la cara posterior de la tiroides. Además elaboran y segregan paratohormona, que regula el contenido de calcio en sangre (Alzola, 2002; Mejía, 2007). “Existen algunos hallazgos que muestran una relación entre funcionamiento tiroideo y potenciación a largo plazo en estructuras hipocámpales lesionadas por estrés” (Gálvez, 2005).

Las gónadas o glándulas sexuales son las encargadas de producir hormonas sexuales como estrógenos y progesterona (ovarios), y testosterona (testículos). Son las encargadas del desarrollo de los órganos reproductores y de las características sexuales secundarias masculinas y femeninas (Gandica, K. (2004).

Las glándulas suprarrenales (o adrenales) se ubican sobre los riñones y se constituyen por una parte más externa (corteza) encargada de secretar principalmente cortisol, considerado la hormona del estrés; y otra central (médula) encargada de secretar adrenalina (A) y noradrenalina (NA) relacionadas directamente con el sistema nervioso simpático (Bianchi, 2005).

El eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) es inmuno-regulador y se activa tanto inmunológicamente como por eventos psicológicos. Libera corticotrofina (CRH) y hormona adrenocorticotrofa (ACTH) y tiene efectos directos en las vías de inducción de descarga de cortisol (Solomon, 2001), “una de las hormonas que aumentan durante el estrés crónico [y que] produce disminución de la plasticidad sináptica y atrofia de las dendritas

en el hipocampo, alterando así los mecanismos de consolidación de la memoria y el control del bucle de retroalimentación hipocampo-hipotálamo-hipófiso-suprarrenal” (Santiago, 2001a).

El sistema endocrino tiene numerosas interrelaciones con otros sistemas (nervioso e inmune) y en su mismo sistema, lo que le convierte en un sistema complejo, cuyo papel principal es ser regulador (Bianchi, 2005). Junto con el sistema inmune y el sistema nervioso, forman un supersistema de control del organismo, donde coactúan sus moléculas (neurotransmisores, hormonas, citoquinas), simultánea y multidireccionalmente en todos los niveles, “donde la unidad formada por el sistema psíquico, el sistema nervioso, el sistema inmune y el sistema endocrino explican la unidad mente cuerpo” (Santiago, 2001b).

1.1.4. Interacción neuro-inmuno-endocrina

Como se ha mencionado con anterioridad, los sistemas nervioso, inmune y endocrino, se comunican entre sí de forma dinámica y compleja, a través de un lenguaje molecular compuesto por neurotransmisores, hormonas y citoquinas, intercambiando información en forma bidireccional como respuesta a factores corporales, ambientales o psicológicos, para favorecer el equilibrio del organismo; existiendo moléculas que desde el sistema inmune alteran las funciones neurológicas tanto a nivel central como periférico (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Canelones, 2001; Eiguchi & Soneira, 2002; Klinger, Díaz, Arturo, Ávila & Tobar, 2002; Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005; Molina, 2001; Mustaca, 2001; Santiago, 2001a; Santiago, 2001b; Torrades, 2006; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001; Vera-Villarreal & Buela-Casal, 1999).

“Es una comunicación bidireccional comprobada por los efectos neuropsicológicos de las citoquinas (modificaciones conductuales, cognitivas, emocionales y fisiológicas producidas por diferentes citoquinas), la activación inmune y los efectos inmunomoduladores del sistema neuroendocrino” (Canelones, 2001); por la acción directa que tienen las hormonas a nivel cerebral, por el papel fisiopatológico de las citoquinas en enfermedades psiquiátricas, y porque estados psicológicos como el estrés pueden influir sobre la función inmune o endocrina (Camelo, 2005; Gabriel & Pieczanski, 2008; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

Pero, además de intercomunicarse, los tres sistemas se retroalimentan entre sí. De esta manera, el sistema inmune recibe señales del sistema nervioso a través del sistema nervioso autónomo y el sistema endocrino, y envía al cerebro esa información a través de las citoquinas. Esta retroalimentación es vital para el funcionamiento adecuado del organismo tanto en situaciones normales como en aquellas en las que el balance del organismo se rompe (estrés, consumo de drogas -terapéuticas o de abuso-, enfermedades infecciosas) (Caballero, Tamez, Rodríguez, Tamez, Weber & Gómez, 2001).

La relación entre los tres sistemas cuenta a estas alturas con notables evidencias en cuanto al intercambio de información que se produce entre ellos. Entre ellas

encontramos: que funciones localizadas en el cerebro contribuyen a la emisión de la respuesta inmune; que la superficie de las membranas de algunos inmunocitos contienen receptores para una determinada cantidad de hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores; y también que el timo, el bazo, los nódulos linfáticos o la médula ósea, que son controlados por fibras noradrenérgicas del sistema nervioso simpático, están también bajo el control del sistema nervioso autónomo. Las funciones del sistema inmune se ven afectadas cuando los mecanismos cerebrales encargados del feed-back están influidos por el estrés. Los estudios han mostrado cómo factores genéticos, el sistema neuroendocrino, el sistema nervioso, el sistema inmune, las emociones, la personalidad y la conducta, están implicados en las respuestas a las bacterias y las infecciones por virus (Oblitas, s.f.).

De estas evidencias se pueden observar, entre otras, las siguientes características de la intercomunicación intersistémica: los órganos encargados de producir y almacenar linfocitos T y B están profusamente inervados por terminaciones nerviosas; ciertas glándulas (hipófisis, suprarrenales) secretan interleuquinas u otras sustancias del sistema inmune; las hormonas y las células gliales (astrocitos) producen citoquinas que participan entre otros, en los procesos febriles; las células inmunes como los eosinófilos secretan neurotransmisores (serotonina), y hormonas peptídicas (prolactina y corticoides); las células del sistema inmune tienen en su superficie receptores para mensajeros bioquímicos tanto endocrinos como nerviosos (corticoesteroides, endorfinas, encefalinas, GH, ACTH, entre otros); algunas citoquinas producidas por el sistema inmune modulan variados aspectos de la conducta (Aréchiga-Urtuzuástegui, 1999; Zapata, 2003).

Todos estos datos se han establecido gracias a las abundantes investigaciones realizadas en las últimas décadas (para ampliar, ver Solomon, 2001 y Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001) y se pueden sintetizar de la siguiente manera: a) es posible condicionar la respuesta inmunológica; b) la estimulación eléctrica o las lesiones en determinados sitios cerebrales, pueden alterar la función inmunológica; c) los estados psicológicos y las enfermedades mentales pueden alterar el sistema inmunológico; d) las células de este sistema pueden sintetizar hormonas y neuropéptidos; e) el estrés altera la respuesta inmunológica y la susceptibilidad a enfermar; y f) la activación del sistema inmune se relaciona con la activación neurofisiológica, neuroquímica y neuroendocrina de las células cerebrales (Camelo, 2005; Canelones, 2001; Oblitas, s.f.; Samper, Angulo & De La Portilla, 2000; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001; Vera-Villarreal & Buela-Casal, 1999).

Estas evidencias han llevado a considerar estos tres sistemas como uno solo, el sistema neuro-inmuno-endocrino. Sin embargo hay ciertas interacciones importantes entre sistema nervioso y sistema inmune, y entre sistema endocrino y sistema inmune que vale la pena tener en cuenta (Molina, 2001).

1.1.4.1. Interacción entre el sistema nervioso y el sistema inmune

La comunicación bidireccional entre el sistema inmune y el sistema nervioso se explica porque “las células inmunes activadas producen citoquinas y hormonas que regresan al cerebro a alterar la actividad neural; el cerebro a su vez, produce sustancias

que alteran la función inmune” (Caballero, Tamez, Rodríguez, Tamez, Weber & Gómez, 2001). Esta comunicación

se inicia en el embrión, cuando se presenta gran actividad de moléculas inmunorreguladoras como $TNF-\alpha$, señalando diferenciación tisular y morfogénesis somática y del SNC. [...] Esa comunicación continúa toda la vida al demostrarse los efectos neuropsicológicos de las citoquinas, la activación inmune y los efectos inmunomoduladores del sistema neuroendocrino (Klinger, Díaz, Arturo, Ávila & Tobar, 2002; Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005).

En la comunicación neuroinmune se da una retroalimentación en dos circuitos

designados como circuito largo y circuito corto. El primero de ellos con los siguientes pasos: CRH – ACTH – GC – células linfoides – citoquinas – hipotálamo y región límbica del sistema nervioso central. El circuito corto lo hace directamente entre el neurotransmisor de la terminal nerviosa cercana a la célula inmune y el linfocito, que sintetiza y libera una citoquina que a su vez interactúa con el anterior (Pérgola, 2006).

Esta interacción de los sistemas se produce mediante diversos caminos biológicos; así, existen correlaciones entre el flujo sanguíneo en ciertas regiones del cerebro y ciertos parámetros inmunes, además de una innervación directa de los tejidos linfoides (primario y secundario) y la vía mediada por las hormonas hipofisarias. El sistema nervioso regula al sistema inmunológico, el cual recibe señales enviadas por este a través de la innervación autonómica de los órganos linfoides, de la respuesta clásica neuroendocrina y de la acción inmunosupresora de los glucocorticoides. Además, tiene la capacidad de influir en la actividad de los órganos inmunes tales como el bazo y sus células respectivas y en la defensa inmunitaria, enviando mensajeros químicos al torrente sanguíneo (hormonas) (Fride, 2008; Molina, 2001; Santiago, 2001b; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

Igualmente el sistema nervioso regula al sistema inmune a través del hipotálamo, al emerger fibras desde este, que hacen sinapsis con neuronas preganglionares; y al llegar a él “fibras provenientes del núcleo parabraquial, la sustancia gris periacueductal, la formación reticular del tallo cerebral, numerosos núcleos hipotalámicos, las áreas límbicas del prosencéfalo, de la formación hipocámpica, el septum y las áreas corticales asociativas” (Gómez & Escobar, 2008). Algunas de estas regiones también responden a estímulos provenientes del sistema inmune y están involucradas en la regulación visceral, autónoma y neuroendocrina, mientras que otras median los procesos afectivos y cognoscitivos, pudiendo estar implicadas en la respuesta a los estresores, en los estados emocionales y en los desórdenes afectivos (Gómez & Escobar, 2008).

Hay una variedad de evidencias que explican la capacidad del sistema nervioso de modular la respuesta del sistema inmune, como que los opiáceos endógenos, neuropéptidos y algunas hormonas modulan la función inmune; que estímulos antigénicos aumentan la actividad eléctrica y la neurotransmisión hipotalámica; que algunos factores que son secretados por leucocitos (citoquinas) y algunos mediadores periféricos derivados de células inmunes, activan el eje HHA; que las citoquinas pueden ser también segregadas por células cerebrales y que existen receptores cerebrales para estas; que los linfocitos tienen receptores sensibles a diferentes neurotransmisores y neuropéptidos

(adrenalina, noradrenalina, acetilcolina); que las catecolaminas inducen la linfocitosis y pueden alterar los patrones de migración de linfocitos y la circulación y adhesión de NK; que los leucocitos producen hormonas peptídicas (ACTH, encefalinas); que las hormonas y los neurotransmisores estimulan o inhiben la respuesta inmune; y que lesiones a nivel del hipotálamo afectan la función inmune (Molina, 2001; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

No obstante, al ser una comunicación bidireccional, no sólo el sistema nervioso puede regular el sistema inmune. Las células y los órganos inmunes pueden también influenciar diferentes actividades nerviosas. Es así, como el índice de tejido cerebral, es alterado por los productos de células inmunes (interferones, interleuquinas), que a su vez regulan el desarrollo y la función inmunológica. Los neuropéptidos, pueden atraer los macrófagos hacia el lugar del daño tisular y actúan como mensajeros químicos entre las células nerviosas, y están implicados en el control de la regulación del dolor, la sed, el apetito, el placer, y la emoción (Garfield, 1986).

Asimismo, estados psicológicos como el estrés pueden producir la supresión inmune mediante el eje HHA; en la fatiga, el hipotálamo produce CRH, que a su vez, activa la liberación de ACTH por la hipófisis. La ACTH alternadamente estimula las glándulas suprarrenales para secretar las hormonas corticoesteroides, que causan la supresión inmune. Las infecciones virales y ciertas toxinas pueden inducir directamente los linfocitos para que produzcan ACTH (Garfield, 1986).

Ambos [sistemas] relacionan al organismo con el mundo externo y evalúan sus componentes como indemnes o peligrosos, ambas funciones sirven de defensa y adaptación, ambos poseen memoria y aprenden por la experiencia, [en ambos las señales pueden ser inhibitorias o excitatorias,] ambos contribuyen a la homeostasis, los errores en la defensa pueden producir enfermedad, por ejemplo auto-inmunidad o alergias por un lado y fobias o pánico por el otro (Solomon, 2001).

Los tipos de evidencia para la interacción del SNC, algunos de los cuales se han mencionado incluyen: evidencia directa (lesiones) de la región del cerebro que controla la inmunidad y de inervación de órganos inmunes; psicológica (rasgo y estado) por factores en el inicio y curso de enfermedades de resistencia inmunológica (infecciosas y neoplásicas) y enfermedades mediadas (alergias y autoinmunes); las influencias de las hormonas de estrés en la inmunidad; los efectos de los neurotransmisores y neuropéptidos en la inmunidad; [...] los efectos de drogas psicoactivas en la inmunidad; la correlación de diferencias psicológicas individuales con la inmunidad en los animales y el hombre; la ocurrencia de anomalías inmunológicas junto con las enfermedades mentales (la depresión y esquizofrenia); la influencia de productos del sistema inmunológico sobre el SNC, incluyendo las conductas inmunológicamente inducidas y la alteración por la intervención psicológica y el ejercicio de la inmunidad y el curso de las enfermedades relacionadas inmunológicamente (Solomon, 2001).

Es así, como la interacción entre ambos sistemas tiene un papel fundamental en la modulación de la expresión de la conducta (Mías, 2003).

Anteriormente se mencionaron las diferentes citoquinas y su papel en la inmunidad. Estas citoquinas median también sobre el sistema nervioso ayudando en la modulación de la conducta.

Tanto las neuronas como las células gliales tienen receptores para citoquinas (IL-1, IL-8, factor de necrosis tumoral e interferones). La interleuquina 1 (IL-1) principalmente, es producida no sólo por la microglía (macrófagos residentes del sistema nervioso), sino también por los astrocitos y es capaz de cruzar la barrera hemato-encefálica y afectar al cerebro, incluyendo su producción de citoquinas, mediante el estímulo de fibras aferentes del nervio vago (Solomon, 2001).

La expresión de citoquinas y de sus receptores en células del tejido nervioso y endocrino ha sido demostrada claramente, como por ejemplo la expresión del receptor de IL-1 en los islotes pancreáticos de Langerhans. En la adenohipófisis se ha observado que la IL-2 y la IL-6 podrían alterar la proliferación celular, así como la secreción de GH, PRL y de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). También la IL-2 induce la secreción de CRH en las neuronas hipotalámicas, con incremento de la liberación de óxido nítrico. Otros estudios han demostrado que la IL-5, IL-7, IL-9 y TGF- β participan en la regulación de la diferenciación neuronal (Eiguchi & Soneira, 2002).

Igualmente,

Las citoquinas juegan un papel en el desarrollo y regeneración de los oligodendrocitos en la producción de mielina. Las citoquinas del cerebro juegan un rol efector en los mecanismos inmunes, regulados por el cerebro, e incluso un papel en la infección e inflamación del cerebro. Las citoquinas son pertinentes a la progresión de esclerosis múltiple, gliomas y demencias asociadas al HIV, lesiones en el cerebro, y probablemente en la enfermedad de Alzheimer. La citoquina pro-inflamatoria, particularmente la IL-1, y el factor de necrosis tumoral (TNF) son responsables de inducir fiebre, sueño, anorexia y fatiga durante la enfermedad. El comportamiento de la enfermedad es adaptativo. Los microbios crecen menos a altas temperaturas en el cuerpo, debido también a la inmunoestimulación. La producción de IL-1 es facilitada por el reposo (Solomon, 2001).

El sistema nervioso puede expresar citoquinas y el sistema inmune producir neuropéptidos. A su vez, la estimulación neuroendocrina inducida por estados psicológicos como el estrés, afecta al sistema inmune en el desarrollo de diversas enfermedades (infecciosas, autoinmunes, inflamatorias) (Caballero, Tamez, Rodríguez, Tamez, Weber & Gómez, 2001).

1.1.4.2. Interacción entre el sistema inmune y el sistema endocrino

La interacción entre los sistemas inmune y endocrino, se da gracias a las numerosas innervaciones que hay entre ambos y que a su vez responden a las señales neuroquímicas del sistema nervioso. Los órganos y células del sistema inmune poseen receptores para

las hormonas hipofisarias permitiendo una mutua regulación; los leucocitos pueden producir sustancias biológicamente activas (citoquinas, histamina, serotonina, sustancia P, enzimas); los opiáceos endógenos modifican la actividad de las NK, las respuestas a los anticuerpos, la producción de interferón, la quimiotaxis de los fagocitos y la proliferación de linfocitos a los antígenos; las β -endorfinas aumentan la actividad de las NK; la IL-1, IL-6 y TNF- α activan el eje HHA en respuesta a diferentes amenazas a la homeostasis, que juega un papel importante en la respuesta anti-inflamatoria sistémica (Caballero, Tamez, Rodríguez, Tamez, Weber & Gómez, 2001; Santiago, 2001a; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

Entre las evidencias de la interacción inmunoendocrina pueden señalarse, entre otras, los cambios que muchas hormonas producen sobre la respuesta inmune. En este sentido,

las hormonas gonadales afectan la inmunidad. La actividad de la célula NK es más alta en la fase luteal del ciclo menstrual [...]. La inmunidad celular está deprimida durante el embarazo. Las hormonas tiroideas pueden estimular la actividad de NK, afectan el desarrollo celular T, y modulan los efectos de las citoquinas en las células inmunes. Los neuropéptidos, que responden sensiblemente al estrés, tienen múltiples efectos inmunológicos, e incluso se les ha llamado “conductores de la orquesta inmunológica”. Las β -endorfinas son un estimulante de la actividad de células NK. La sustancia P, co-versión con la noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas puede ser particularmente importante en la inmunidad local (y sobre las influencias psicológicas). Péptidos vasoactivos intestinales (PVI) modulan la producción de inmunoglobulinas. Los neurotransmisores simpáticos (también una hormona) la noradrenalina moviliza las células NK en la circulación y probablemente es responsable de su aumento durante una situación de estrés. Las catecolaminas cerebrales y las endolaminas (por ejemplo serotonina) se liberan por la activación inmune y las citoquinas en procesos inflamatorios como la interleuquina-1 (IL-1), que, a su vez, probablemente es un neuroinmunomodulador de influencia. La prolactina se opone a la supresión inmune por inducción de glucocorticoides (Solomon, 2001).

Finalmente, las hormonas junto con las citoquinas juegan un papel fundamental en la enfermedad y los cambios conductuales ocurridos en esta. Estos cambios tienen un propósito. Así por ejemplo, al bajar los niveles de glucosa mediante la disminución de cortisol, se afectan los antígenos (mueren de hambre) y la fatiga, permite conservar la energía para combatir la infección (Solomon, 2001). Por lo tanto,

no modificar el comportamiento apropiadamente para la enfermedad, puede afectar adversamente el curso de una infección. Hay alguna evidencia de que el síndrome de fatiga crónica (SFC), que puede ocurrir mientras se está cursando una infección viral, agotamiento físico, o estrés psicológico y que puede acompañarse por depresión, está relacionado con la señalización inapropiada de las citoquinas como si hubiera infección, y elevados niveles de IL -1, según se ha informado. A diferencia de la depresión que es normalmente asociada con elevados niveles de cortisol, el síndrome de fatiga crónica es asociado con niveles bajos de cortisol. Las evidencias de inmunosupresión y activación ocurren en ambos, en el SFC y en la depresión. [...] Los defectos cognitivos, mialgias y dolores de cabeza son los síntomas frecuentes del síndrome de fatiga crónica

(SFC). El uso terapéutico de citoquinas, particularmente interferón, puede producir síntomas psiquiátricos; psicopatías y estados de ánimo afectivos o ansiosos (Solomon, 2001).

Existen pues numerosas evidencias de una integración funcional entre los sistemas nervioso, inmune y endocrino, los cuales

comparten una serie de mediadores tanto a nivel endógeno como exógeno. [...] La integración de estos sistemas se da a diferentes niveles, los cuales pueden resumirse de la siguiente forma: 1) las hormonas clásicas y neurotransmisores se unen a receptores específicos de las células del sistema inmune, regulando su actividad; 2) productos clásicos del sistema inmune como son las citoquinas pueden actuar sobre las células del sistema neuroendocrino, alterando su funcionalidad; 3) hormonas liberadas por el hipotálamo, así como estímulos inmunes, pueden actuar sobre linfocitos favoreciendo la liberación de neuropéptidos, los cuales podrían modificar la actividad del sistema neuroendocrino; y 4) algunas células del sistema nervioso producen citoquinas o péptidos semejantes a las citoquinas, las que son capaces de modular la función de las células del sistema inmunitario (Eiguchi & Soneira, 2002).

1.2. Estrés

1.2.1. Definición de estrés

Inicialmente el estrés no hacía parte de los procesos humanos. Es un término proveniente de la ingeniería y referido a la tensión o estiramiento excesivo. Desde que se formuló el Síndrome General de Adaptación (GAS), el concepto de estrés ha sido aplicado a los fenómenos psicosociales (Valera, Pol & Vidal, 2008).

El síndrome general de adaptación se estableció como una reacción corporal a la exposición prolongada a agentes agresivos de diversos tipos (físicos, ambientales o psicológicos), coordinada por la corteza prefrontal y organizada por el eje HHA, el cual, al liberar adrenalina, noradrenalina y cortisol, motiva respuestas de lucha o huida frente al agresor determinado (Aréchiga-Urtuzuástegui, 1999; Vélez, Rojas, Borrero & Restrepo, 2004).

Uno de los primeros en definir esta respuesta fue Hans Selye (Kalat, 2004; Molina, 2001; Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004; Valera, Pol & Vidal, 2008), como un mecanismo desarrollado a lo largo del proceso evolutivo, fundamental para la supervivencia, el cual “involucra un conjunto de reacciones inespecíficas que ocurren ante la exposición a situaciones [que el organismo percibe como] amenazantes, con el propósito de movilizar las reservas energéticas para hacer frente a las demandas externas” (Molina, 2001).

La respuesta general de adaptación se puede dividir en dos grandes cambios: la adaptación periférica (cambios cardiovasculares y metabólicos) y la adaptación

conductual. La adaptación periférica consiste principalmente en un redireccionamiento de la disposición de energía. Oxígeno y nutrientes son requeridos en órganos que cumplen una función en períodos de estrés. Estos órganos incluyen el sistema nervioso central (que coordina todas las respuestas durante la emergencia), el sistema muscular, sistema cardiovascular y respiratorio. La adaptación conductual consiste en cambios adaptativos que incluyen un aumento en el estado de alerta, atención y respuesta refleja, y cambios no adaptativos como la supresión del proceso digestivo, reproductor, crecimiento, excreción y conducta sexual (Molina, 2001).

Esta respuesta busca mantener la energía necesaria, durante el tiempo necesario, para disminuir la tensión que origina el desbalance entre necesidades y exigencias (Aréchiga-Urtuzuástegui, 1999; Vélez, Rojas, Borrero & Restrepo, 2004).

A partir del síndrome general de adaptación, el término estrés, se ha ido definiendo de diversas formas. Como una respuesta del organismo a influencias ambientales, tendientes a sacarlo de su balance normal (Pino, 2001). Como una coordinación de respuestas fisiológicas ante cualquier estímulo que pueda afectar el organismo (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004). Como una reacción natural para la supervivencia del individuo que facilita la adaptación a las nuevas condiciones del ambiente (Gómez, 2000). Como una respuesta general del organismo ante las demandas del medio (interno o externo) que resultan amenazantes, y la consecuente movilización de recursos fisiológicos y psicológicos para afrontarlas (Pérez, 2008). Como una respuesta universal e inherente a los seres vivos, un mecanismo de adaptación (psicológica y orgánica) a los cambios del ambiente biopsicosocial (Klinger, Díaz, Arturo, Ávila & Tobar, 2002; Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005). Como una respuesta adaptativa que prepara al sujeto para la acción a nivel biofisiológico (precedida de una evaluación cognitiva), cuando el entorno es percibido como amenazante (Zapata, 2003). Como una respuesta física, psíquica y conductual, que varía en cada persona, dependiendo de su personalidad, sus características socio-culturales y genéticas (Pérgola, 2006). Como una reacción de ajuste que origina tensión física y psicológica que implica una movilización de energías para lograr adaptación y equilibrio que mermen dicha tensión, entre las propias necesidades y las demandas del medio (Vélez, Rojas, Borrero & Restrepo, 2004). Como la respuesta no específica del organismo a cualquier demanda (Kalat, 2004). Como una relación entre el individuo y el medio, evaluada como relevante para su bienestar y que sobrepasa sus recursos (Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

Entre las muchas concepciones de estrés, se tienen varios elementos comunes. Así, puede decirse que el estrés implica una respuesta del organismo al medio interno o externo y una activación psicobiológica; implica una amenaza, una adaptación biológica y/o cognitiva, una movilización de energías, un balance, un aumento de tensión, un ajuste, una evaluación de la situación y las percepciones del sujeto. Por tanto esta respuesta puede ser diferente en cada organismo, ya que cada uno cuenta con una heterogeneidad de elementos (contextos, vivencias, genética) que le hacen enfrentar las situaciones de modos diversos.

Así, el estrés no es una situación particular, o un tipo de reacción específica, sino más bien, un proceso de interacción entre el individuo y una situación que éste evalúa como relevante y amenazante, porque siente que excede los recursos con que cuenta

para manejarla, y porque pone en peligro su bienestar personal (Gómez, 2000; Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

Si en esta interacción, el sujeto percibe un desbalance entre las demandas de la situación y sus mecanismos de afrontamiento, el estado de activación continuará mientras la situación estresante permanezca; en cambio si el organismo posee las herramientas para afrontar efectivamente la situación de demanda, la activación fisiológica disminuye (Gómez, 2000). Dependiendo del tiempo que tarde en disminuir esta activación y de la forma en que aparezca, el estrés puede ser agudo (rápido, intenso y de corta duración) o crónico (evoluciona o persiste durante un largo período de tiempo).

Entre los tipos de estrés pueden mencionarse: el estrés físico, ocasionado por traumas, deshidratación, enfermedades, infecciones, uso de fármacos, ejercicio físico; y el estrés psicológico o emocional como los problemas interpersonales, las respuestas afectivas, la tensión emocional, el cuidado de enfermos crónicos, un cambio de vivienda, estudio, aislamiento o desastres naturales (Klinger, Díaz, Arturo, Ávila & Tobar, 2002).

1.2.2. Homeostasis y alostasis

Una de las piezas más importantes en relación al estrés es el término de homeostasis, que hace referencia al estado ideal de equilibrio de un organismo que está constantemente respondiendo al medio (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004).

Los procesos adaptativos implican permanente ruptura y estabilidad homeostática. La percepción de una amenaza conduce a pérdidas necesarias del equilibrio con el fin de alcanzar el suficiente nivel de activación biológica para enfrentar dicha amenaza. Eliminada o desaparecida ésta, el organismo recobra nuevamente su equilibrio interno tanto psicológico como fisiológico (Zapata, 2003).

La homeostasis hace referencia al sistema vital que actúa permanentemente frente a diversidad de factores que quieren perturbar el organismo, desplegando múltiples mecanismos tanto cognitivos como biológicos para conservar un balance relativo. Para ello cuenta con un sistema denominado alostasis, que ayuda a mantener este balance, el cual incluye la acción de catecolaminas y citoquinas y de hormonas del eje HHA. Cuando se da una ruptura homeostática, es cuando se habla de estados alostáticos, que resultan de la producción excesiva o disminuida de alguno de los mediadores de la respuesta adaptativa (Jagua, 2008).

Al verse forzado a adaptarse a situaciones tanto psicosociales como físicas adversas, el sistema se hiperactiva, perdiendo su regulación y produciendo la carga alostática (estresores). A través de la evaluación cognitiva, el organismo revisa el ambiente en constante cambio y genera respuestas neuroinmunoendocrinas condicionadas por las diferencias individuales (patrimonio genético), experiencias tempranas durante el desarrollo y patrones de respuesta conductuales instaurados vía aprendizaje. Estas respuestas fisiológicas preparan al organismo para producir la alostasis que conducirá a la posterior adaptación (Bonet, 2003).

Entonces, “el cerebro, a través de la evaluación cognitiva, traduce la experiencia de las personas en activación de los efectores alostáticos sistémicos para producir el ajuste del organismo” (Bonet, 2003). Estos efectores se valen de mediadores sistémicos como los glucocorticoides, las catecolaminas, la CRH, los aminoácidos excitatorios, el GABA, las citoquinas y diferentes hormonas (señales de información multidireccional y multisistémica) para coordinar el proceso de alostasis y producir el ajuste del organismo (Bonet, 2003).

Los mediadores activados en exceso y las respuestas conductuales necesarias para el ajuste, que intervienen en la alostasis, pueden resultar dañinas a largo plazo, comenzando a generar efectos nocivos en el organismo, es decir la presencia de carga alostática o el fracaso de la alostasis (atrofia, muerte neuronal, déficit cognitivos, ansiedad, depresión, infarto, accidentes cerebrovasculares, enfermedades autoinmunes o inflamatorias). Igualmente dañino puede resultar el funcionamiento deficiente de los sistemas al ocasionar respuestas inadecuadas frente a la situación estresante, produciendo diversidad de síndromes que combinan estados afectivos con desordenes autoinmunes e inflamatorios (Bonet, 2003).

1.2.3. Estresores

Un estresor es un estímulo que desencadena una respuesta o reacción de estrés. El cerebro tiene la capacidad de clasificar por categorías los distintos estresores provenientes del medio (interno y externo) y responder vía neural conforme a las categorías asignadas (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 200; Vélez, Rojas, Borrero & Restrepo, 2004).

Las respuestas a cada estresor son diferentes. Así, las respuestas frente a un estresor físico (modificación de hormonas y neuropéptidos, aumento en la secreción de glucocorticoides) difieren de las que se dan a un estresor psicológico. Las respuestas frente a estos últimos tienen una duración variable y la posibilidad de ser modificadas o intensificadas por el propio sujeto. En estos se genera una respuesta neuropsicológica a la amenaza y junto con la sensación de peligro, la sobre-estimulación del sistema reticular, la hipervigilancia y la tensión muscular, pueden aumentar el malestar que el estresor psicológico genera, siendo mantenido hasta lograr nuevamente el equilibrio (Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001; Vélez, Rojas, Borrero & Restrepo, 2004).

Los estresores pueden entonces ser desde alteraciones metabólicas, inmunes, endocrinas, nerviosas, hasta situaciones que atraviesa un individuo como traslado de domicilio, pérdidas, cambios en el estilo de vida, enfermedad (propia o de alguien cercano), entre otras. Es decir, un estresor no sólo implica las situaciones difíciles que generan cambios psicológicos o físicos evidentes, también entran en esta clasificación procesos que no alcanza a percibir el sujeto, pero que se libran permanentemente en su organismo (cambios hormonales, muerte y renovación celular).

La intensidad y el efecto de los estresores varía de un individuo a otro, puesto que, lo que un sujeto percibe como amenazador, de acuerdo con las evaluaciones cognitivas que realiza de la situación, para otro puede ser una situación familiar que no excede sus recursos y por tanto no amerita la movilización de los mismos (Ucha, 2008).

1.2.3.1. La enfermedad como estresor

Desde hace algunos años, los investigadores proporcionan pruebas de que los factores psicológicos, conductuales y ambientales influyen en las distintas esferas de la salud del individuo. Específicamente, el estrés constituye un importante factor de riesgo de alteración de la salud física y mental. El estrés puede alterar la salud precipitando la aparición de un trastorno, afectando el curso de una enfermedad, generando nuevas fuentes de estrés, produciendo malestar físico y psíquico, y reduciendo el bienestar y la calidad de vida (González, Landero & Ruiz, 2008).

1.2.3.1.1. Salud

Para empezar a definir la enfermedad como estresor, es necesario realizar algunos apuntes sobre la salud, que sirvan como marco de referencia.

La salud es un proceso permanente de cambio, un proceso continuo, activo, sistémico, que implica actividad y adaptación. Es una experiencia de bienestar tendiente a la armonización biopsicológica, provocada por un equilibrio dinámico que comprende tanto aspectos físicos como psicológicos. Es la capacidad de autoregulación y de producir una respuesta coordinada ante el desafío de los cambios que vive el organismo (Canelones, 2001; Pino, 2001; Solomon, 2001).

Al ser un proceso dinámico, permite al organismo desequilibrarse y cambiar, con lo que puede generar recursos, retroalimentarse, seleccionar los recursos adecuados para cada circunstancia y realizar los ajustes pertinentes para afrontar las situaciones apropiadamente. Para esto se sirve, además de todo el repertorio biocognitivo, de las interacciones con su entorno natural y social, tomando de este, experiencias, aprendizajes y creencias (Martín, 2003; Oblitas, s.f.; Pino, 2001).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), inicialmente definió la salud como "un estado de bienestar completo físico, mental y social y no solamente la ausencia de enfermedad o dolencia", y años más tarde complementó esta definición al explicar que "salud es la capacidad de desarrollar el propio potencial personal y responder de forma positiva a los retos del ambiente" (Vignolo, Macri & Bálsamo, 2007).

Actualmente se sabe que la salud, al igual que otras condiciones humanas, se expresa de formas distintas en las personas y está íntimamente ligada a su forma de vida, a sus características individuales y al contexto (Canelones, 2001). Así, se han definido una serie de componentes que resultan determinantes de la salud: elementos conductuales (hábitos, costumbres, creencias, actitudes y comportamientos), ambientales (contaminación, radiación solar), biológicos (genes, edad, género, nutrición, inmunidad) y psicosociales (relaciones familiares, situación financiera, condiciones laborales, estrés, comunidad, amigos, estilo de personalidad) (Vignolo, Macri & Bálsamo, 2007).

Cuando se habla de salud, también se incluyen dos términos importantes, la vulnerabilidad y el riesgo. La vulnerabilidad se debe a la presencia de cierto número de características, que actuando individual o colectivamente, desencadenan una ruptura en el proceso (Vignolo, Macri & Bálsamo, 2007). La vulnerabilidad psíquica está dada por los rasgos de conducta o estilos de personalidad, y la vulnerabilidad biológica se da por la predisposición genética y los eventos adversos tempranos (afecciones sistémicas, malnutrición, maltrato infantil, desamparo), influyendo en el modelado de las estructuras del sistema nervioso, y así, “generando un fenotipo vulnerable que estaría dado por una hiperactividad límbico hipotálamo hipofiso adrenal, una hiperactividad noradrenérgica y un aumento de la neurotoxicidad y disminución de la neurogénesis a nivel hipocampal” (Caetano, 2008).

El riesgo por otro lado, implica la presencia de uno o más factores que aumentan la probabilidad de consecuencias refractarias. Cada factor de riesgo (biológico, ambiental, conductual, socio-cultural, económico) tiene un efecto sobre el organismo que aumenta cuando se da una interacción de factores (Vignolo, Macri & Bálsamo, 2007).

La enfermedad constituiría un accidente en el proceso, una ruptura del equilibrio, bien sea por vulnerabilidad o por la presencia de factores de riesgo, que gestiona la movilización de diferentes mecanismos adaptativos para estabilizar el sistema. Estos mecanismos deben ser eficaces y coherentes con el sistema para lograr reconstituir su equilibrio (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004).

1.2.3.1.2. Enfermedad

La enfermedad es un proceso que ha dejado de fluir, que rompe el balance del sistema; tiene una historia natural de evolución y su emergencia implica la movilización de recursos por parte del organismo con el propósito de recuperar la homeostasis (Martín, 2003; Ruiz, 2006).

Una enfermedad es un “acontecimiento biológico caracterizado por los cambios anatómicos, fisiológicos o bioquímicos, observables o inferidos que resultan de cualquier tipo de lesión, daño o disfunción, y que condicionan la desorganización de la estructura o función del organismo” (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004). Esta mediada por factores sociales, culturales y psicológicos que motivan entre otras cosas, la conducta de enfermedad (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004; González, Landero & Ruiz, 2008).

La conducta de enfermedad es el conjunto de rasgos individuales ante la enfermedad, que dependen de la percepción y evaluación que el sujeto tenga de la misma, y que está mediada por factores personales y socioculturales (Fride, 2008; González, Landero & Ruiz, 2008; Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004). También es mediada por el cerebro, el cual moviliza los mecanismos relacionados con la disminución de la actividad motora, el apetito, la conducta sexual y las interacciones sociales, al igual que con el aumento en la duración del sueño y de la temperatura corporal (Fride, 2008). “El modo que tiene el individuo de responder a la situación de enfermedad influye en la sintomatología y curso evolutivo del proceso morboso, determina la adherencia al

tratamiento y configura la relación médico-paciente” (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004).

La conducta de enfermedad es producida por citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1, e IL-6), que activan tanto el eje HHA como el sistema simpático induciendo cambios adaptativos (Klinger, 2003) como “anorexia, náuseas, fatiga, aislamiento social y/o afecto depresivo, hiperalgesia con o sin cefalea, somnolencia, trastornos del sueño, elevación de la temperatura o fiebre, e incremento de la tasa metabólica basal” (Klinger, 2003).

Esta conducta, parte de las vivencias que cada individuo ha tenido con la enfermedad, de sus procesos cognitivos y de sus interacciones sociales, ya que debe seleccionar la información que ha recopilado de sus experiencias, creencias y expectativas, para elaborar significados personales que construyen el enfermar (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004).

Estas experiencias, creencias, expectativas, “contienen juicios acerca de la relevancia de los síntomas, la frecuencia de aparición, la visibilidad, el carácter amenazante, y la reversibilidad” (Martín, 2003) de la enfermedad. A su vez fomentan determinadas actitudes en el sujeto o su entorno e “imprimen particularidades a las relaciones interpersonales y roles sociales de éstos” (Martín, 2003).

El significado personal de la enfermedad influye en la respuesta emocional y las conductas de afrontamiento a ella. Así, esta puede percibirse como un fenómeno altamente estresante, como un reto, una amenaza, una pérdida, un castigo o un beneficio o alivio a responsabilidades, situaciones personales, etc. En función de esto el paciente adopta su rol de enfermo [conducta de enfermedad]. La aceptación del hecho de estar enfermo, las consecuencias del rol y los deberes de este, son aspectos psicológicos muy importantes para la adaptación y ajuste a la enfermedad, así como para la adherencia al tratamiento (Martín, 2003).

Las experiencias, creencias, expectativas, motivaciones y procesos cognitivos del sujeto asociadas a la percepción de amenaza a la salud, llevan a la estimación del riesgo de enfermarse, mientras la percepción de poder enfrentar la situación, llevan a la capacidad de ejecutar la respuesta necesaria de manera eficaz (Martín, 2003).

La importancia que los factores psicosociales tienen en la enfermedad, se sustenta en la interacción entre los sistemas nervioso endocrino e inmune, como mediadores tanto de procesos psicológicos como biológicos en la resistencia a la enfermedad y la regulación funcional. El estado psicológico del sujeto es capaz de influir en el sistema inmunológico, fortaleciéndolo o debilitándolo, y afectando a través de esta vía la salud; a su vez, las situaciones estresantes influyen en el sistema neuroendocrino, pudiendo llevar a la supresión de la función inmune (Bayés, 1994; Martín, 2003).

En consecuencia,

la enfermedad no es solamente el resultado directo de una injuria física, sino el desenlace eventual de una combinación de factores fisiológicos y psicosociales, tales como el estrés, la personalidad y la predisposición genética a la enfermedad. [...] De esa manera, una gran cantidad de nuevos hallazgos experimentales han

demostrado que la mente, y los procesos que ordena como por ejemplo los pensamientos, el estado de ánimo y la ansiedad, influyen de modo significativo el funcionamiento del sistema inmune y el desarrollo de la enfermedad (Fride, 2008).

“Entre los factores psicológicos de riesgo para la aparición de enfermedades, el más estudiado por su importancia, ha sido la acción del estrés” (Martín, 2003), por ser un agente coadyuvante en el desarrollo de las mismas o por ser las enfermedades las generadoras del estrés (González, Landero & Ruiz, 2008).

El estrés puede tener efectos directos e indirectos en la salud. Los efectos indirectos se relacionan con los estilos de vida o las respuestas de afrontamiento nocivas, tales como fumar, usar drogas o hacer poco ejercicio; además, las personas con alto grado de estrés tienden a presentar comportamientos que aumentan la probabilidad de enfermarse o tener accidentes. Los efectos directos son el producto de cambios neuroendocrinos, inmunológicos o emocionales. [...] Cuando se percibe un estresor, los órganos estimulados por tejidos nerviosos reciben un exceso de hormonas del estrés, las cuales estimulan la función del órgano e incrementan su tasa metabólica; cuando los órganos no tienen la oportunidad de relajarse, se pueden producir disfunciones (González, Landero & Ruiz, 2008).

La enfermedad es una situación de estrés al implicar una reacción en la que los esfuerzos que el organismo hace por adaptarse a ella, dependen en parte, de la evaluación cognitiva que haga de la misma. Es considerada como estresante porque supone daño, pérdida, amenaza o desafío; precisa que el sujeto realice ajustes e implica todo un proceso de evaluación y elección con base en sus experiencias previas. Además suele ir acompañada de manifestaciones emocionales y adaptativas diferentes según las características personales del individuo y la situación de enfermedad de que se trate (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004).

El síndrome general de adaptación fue de hecho propuesto, como consecuencia de la observación de la influencia “del estrés en la capacidad de las personas para enfrenarse o adaptarse a las consecuencias de lesiones o enfermedades” (Valera, Pol & Vidal, 2008), como un conjunto de síntomas similares que manifestaban personas con enfermedades heterogéneas y que podrían atribuirse a los esfuerzos del organismo por adaptarse a la enfermedad (Valera, Pol & Vidal, 2008).

El estrés que se origina como respuesta a un incremento de la demanda física y/o psicológica, se relaciona con el estado de salud-enfermedad que actuaría como un factor de riesgo en el origen y desarrollo de determinadas enfermedades. Además, la misma enfermedad puede ser un acontecimiento productor de estrés, como pasa en las enfermedades crónicas que influye en su evolución. En estos casos, la personalidad actuaría como variable moduladora (Oblitas, s.f.).

El estrés puede ser un factor determinante en la progresión de las enfermedades médicas crónicas, pudiendo afectar el desencadenamiento, curso y evolución de las mismas, ya que un organismo se vuelve mas vulnerable a la enfermedad cuando su

equilibrio se altera y cuando permanece alterado de forma prolongada (Gálvez, 2005; Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004).

El estrés puede ser un factor determinante en el aumento o disminución de la salud, en la vulnerabilidad del organismo ante la enfermedad, porque moviliza diversas estrategias y habilidades en la búsqueda de soluciones que contribuyan con el bienestar del organismo, y a hacerle frente a la situación estresante. Cuando un individuo enferma, provoca el despliegue de una variedad de mecanismos habituales de resolución, permitiéndole superar la enfermedad de manera similar a como lo hizo en ocasiones anteriores. Esto dependerá de la forma en que el sujeto evalúe la situación y de la percepción de control que tenga de la misma (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004; Pérez, 2008).

La salud y la enfermedad son procesos que interaccionan en la búsqueda permanente de equilibrio. Están inscritos “en la cultura del hombre, en sus relaciones sociales, calidad de vida, manejo del poder, la competencia, etc. como fuentes potenciales de estrés en la vida cotidiana” (Canelones, 2001). No son conceptos absolutos y aislados, sino que implican la participación del sujeto como una totalidad compleja al tener un sentido para él, por eso se habla del proceso salud-enfermedad, al implicar acción y transformación, involucrando una serie de variables psicosociales que modulan la respuesta del estrés (apoyo social, afrontamiento, autoestima), y afectan la integridad del organismo (Canelones, 2001; Oblitas, s.f.; González, Landero & Ruiz, 2008; Rodríguez, 2008).

1.2.4. Mediadores psicosociales del estrés

Los factores psicológicos pueden afectar positiva o negativamente los efectos psicofisiológicos de la experiencia estresante. Entre los factores psicológicos que modulan el estrés se pueden mencionar el afrontamiento, el apoyo social, la autoeficacia, los estilos de personalidad y las reacciones emocionales (Gómez, 2000; Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004).

El afrontamiento se ha definido como un conjunto de esfuerzos cognitivos y conductuales, permanentemente cambiantes, desarrollados para hacer frente a las demandas específicas externas, internas o de ambos tipos, evaluadas como abrumadoras o que exceden de los propios recursos. El afrontamiento cumple dos funciones principales: la primera va dirigida a la solución de problemas y la segunda va dirigida a regular las respuestas emocionales que aparecen como consecuencia de la situación estresante. El afrontamiento busca lograr una respuesta adaptativa adecuada a la situación y depende de la integración equilibrada de las estrategias dirigidas a este propósito (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

Las estrategias de afrontamiento juegan un papel importante en el manejo que hace la persona de los recursos necesarios para frenar o reducir el impacto de los sucesos estresantes. Estas pueden ordenarse en dos grupos, de acuerdo con los objetivos de la persona que las utiliza. Las estrategias emocionales, orientadas a disminuir las

consecuencias emocionales que la situación estresante supone, y las estrategias instrumentales, donde el sujeto intenta hacer frente a la situación y busca soluciones activamente. Estas últimas se consideran más adaptativas y son: la resolución de problemas, la reestructuración cognitiva, la planificación, la reinterpretación positiva y el crecimiento personal (Martínez-Correa, Reyes del Paso, García-León & González-Jareño, 2006; Oblitas, s.f.).

La percepción de apoyo social se ha asociado con la progresión o disminución de la enfermedad, por influencia directa de una serie de variables como la sensación de control o la percepción de respuestas de afrontamiento disponibles, que conducen a sentimientos positivos o negativos, que a su vez, estimulan los componentes fisiológicos implicados en el proceso salud-enfermedad (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004).

Esta asociación se da porque el sujeto aprende mecanismos de respuesta a través del grupo socio-familiar, de las experiencias con situaciones semejantes, de su historia de vida, del momento particular en que se encuentra; y aprende a percibir de un modo característico, llevándolo a responder ante las demandas del medio de forma adaptativa o no adaptativa.

Las experiencias previas y el momento en que se encuentre el sujeto, pueden determinar la manera en que responderá a la situación determinada, pues si ya ha tenido algún acercamiento con dicha situación o ha experimentado situaciones similares, tendrá más oportunidad de responder adecuadamente, al realizar los cambios pertinentes.

El apoyo social es “la estimulación del desarrollo intelectual y afectivo de una persona por medio de la interacción personal con los miembros significativos [de los diferentes grupos sociales], manteniendo la coherencia de su estructura a través de una serie de mecanismos homeostáticos” (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004), pudiendo contribuir en el incremento de hábitos de vida apropiados para la salud.

El sujeto, a través de la red de apoyo social alivia la tensión y soluciona la situación mediante la acción. Entonces, una red apoyo social deficitaria puede generarle una mayor vulnerabilidad a sufrir enfermedades como depresión, ansiedad, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes, cáncer; o a hacer más difícil su recuperación, la adherencia al tratamiento y adquirir hábitos de vida saludables que las prevengan (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004; Vélez, Rojas, Borrero & Restrepo, 2004).

La autoeficacia se define como la convicción que tiene la persona de poder ejecutar con éxito una conducta para conseguir un resultado específico. La expectativa de eficacia representa el conocimiento que el sujeto tiene sobre sus propias capacidades, habilidades y los incentivos requeridos, conduciéndole a elegir y mantener determinada dirección. Son el determinante que explica la elección de las metas y acciones, que permiten establecer cuánto esfuerzo va a dedicar en la realización de una tarea y cuánto tiempo se va a mantener ese esfuerzo, al enfrentarse a situaciones estresantes (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004). Esta variable también se asocia con la adherencia al tratamiento, el seguimiento de rutinas y demás conductas relacionadas con el proceso salud-enfermedad.

A través de la autoeficacia se desarrolla la controlabilidad que ayuda a reducir las reacciones ante las demandas del medio. Esto implica, que la persona percibe que tiene

la posibilidad de controlar la situación estresante. Cuando la autoeficacia está mermada puede incidir en esta capacidad, haciendo que el sujeto perciba al medio como impredecible y amenazante, y desarrolle respuestas no adaptativas a la situación estresante (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

Otra variable son los estilos de personalidad, que incrementan la probabilidad de que la persona adopte conductas perjudiciales o favorables para la salud, entre los cuales están ciertos hábitos, como tener una dieta balanceada, seguir una rutina de ejercicios, adicciones (drogas, trabajo), búsqueda de riesgos, entre otros. Los estilos de personalidad como tal, no exacerban o disminuyen el riesgo de enfermedad, sino que generan un patrón de conducta determinado, integrado además, por creencias, actitudes y una activación fisiológica característica (Oblitas, s.f.).

En este sentido, se han identificado específicamente, tres tipos de personalidad relacionados con la salud y la enfermedad. La personalidad tipo A se ha vinculado con enfermedades cardíacas principalmente, y se caracteriza entre otras cosas, por hostilidad latente, irritabilidad, motivación al logro, sensación de falta de tiempo para conseguir objetivos, agresividad, impaciencia, apresuramiento, sensación de estar bajo presión, inquietud, extrema competitividad y desafío con la responsabilidad. La personalidad tipo C se ha asociado con algunos tipos de cáncer, y se identifica por una tendencia a reprimir y negar las emociones, consistiendo tanto en un exceso de racionalidad como anti-emotividad. La personalidad tipo B es un patrón de conducta intermedio, en el cual el sujeto reconoce sus límites, se permite expresar emociones y tener tiempos de descanso, presenta menos irritabilidad ante la frustración o el bloqueo en su necesidad de alcanzar un objetivo, pudiendo llegar a ser incluso menos productivo que la personalidad tipo A por ejemplo, entre otras (Oblitas, s.f.).

Las características de personalidad pueden hacer que el individuo sufra de estados emocionales negativos que afectan el funcionamiento del sistema inmunológico, el sistema endocrino-metabólico y en general, de todas las funciones fisiológicas. En este sentido, algunos autores sostienen que las emociones positivas potencian la salud, mientras que las emociones negativas tienden a disminuirla (Oblitas, s.f.).

Las emociones están estrechamente relacionadas con diversos sistemas fisiológicos como la activación del sistema nervioso autónomo y el eje HHA, que forman parte del proceso salud-enfermedad, influyendo sobre este a través de sus propiedades motivacionales, y por su capacidad para modificar conductas (Cano & Miguel, 2008; Samper, Angulo & De La Portilla, 2000).

La expresión de emociones está relacionada con este proceso al encontrarse “en repetidas ocasiones que los individuos más expresivos gozan de mejor salud, que aquéllos que tienden a mostrar en menor medida sus emociones” (Cano & Miguel, 2008).

Las emociones son sensaciones físicas de agrado o desagrado que implican cambios fisiológicos, e influyen en la conducta; pero a la vez son influidas o modeladas por las cogniciones, dependiendo de la interpretación que el sujeto haga de la situación, y no de la situación en sí misma (Cano & Miguel, 2008; Mías, 2003).

En consecuencia, se pueden entender las emociones como procesos complejos asociados a dimensiones conductuales y cognitivas, que se dan en una secuencia causal -estímulo, valoración cognitiva, cambios corporales, percepción e interpretación de dichos cambios y emoción-, en el análisis que hace el sujeto de las demandas del medio y los recursos con que éste cuenta para hacerles frente. Es así como las emociones, siendo el resultado de las cogniciones que preparan al sujeto para la acción, pueden generar por un lado estados de bienestar y por otro enfermedades a nivel físico (Rodríguez, 2008).

Estas enfermedades suelen denominarse psicofisiológicas al tener componentes tanto psíquicos como fisiológicos. Hacen referencia a alteraciones físicas que son precipitadas o exacerbadas por uno o más factores psicológicos, es decir, cualquier estado físico, en el cual los factores psicológicos tienen una gran importancia en la etiología, curso o evolución del mismo, entre los que cabe anotar: trastornos cardiovasculares (hipertensión arterial), endocrinos (diabetes), neurológicos (esclerosis múltiple), respiratorios (asma bronquial), gastrointestinales (síndrome del intestino irritable), inmunológicos (leucemia), enfermedades infecciosas (tuberculosis), entre otras (Caetano, 2008; Cano & Miguel, 2008).

Las enfermedades psicofisiológicas podrían entonces ser productos de “una disfunción de un sistema orgánico [cardiovascular, neurológico, respiratorio] que está trabajando en exceso y mantiene esta actividad demasiado tiempo” (Cano & Miguel, 2008), y que a su vez produce altos niveles de estrés aumentando la actividad de ese sistema, y la probabilidad de desarrollar y mantener un mayor grado de disfunción orgánica, constituyendo un ciclo de la enfermedad agravándose constantemente (Cano & Miguel, 2008).

En estas enfermedades se ha observado una comorbilidad importante con trastornos mentales (ansiedad, depresión) y aumento en el riesgo suicida, haciendo que tengan un mayor impacto al producir un desajuste en todos los niveles de la vida del sujeto (persona, laboral), interfiriendo en el tratamiento y su calidad de vida; implicando la necesidad de adaptación a nuevos estilos de vida, que no siempre le resultan fáciles (Gabriel & Pieczanski, 2008; Oblitas, s.f.).

Para que una enfermedad fisiológica tenga lugar, es necesaria la participación de dos factores: uno de predisposición individual, por el cual un individuo tiende a tener mayor reactividad fisiológica en una determinada respuesta; y otro de activación fisiológica intensa y crónica, como el mantenimiento de emociones negativas en altos niveles (Cano & Miguel, 2008).

En algunos individuos la alta activación fisiológica no va acompañada de experiencia emocional. Tal es el caso de los sujetos con altas puntuaciones en alexitimia o el de los individuos que presentan un marcado estilo represivo de afrontamiento. En ambos casos existe una cierta tendencia hacia una mayor propensión a desarrollar trastornos psicofisiológicos (Cano & Miguel, 2008).

En la alexitimia se presentan fuertes niveles de activación fisiológica, pero el sujeto no es capaz de reconocer las experiencias emocionales, etiquetándolas como enfermedad física; mientras en el estilo represivo de afrontamiento, el sujeto no es consciente de su alta activación fisiológica, percibiéndose a sí mismo como relajado y tranquilo sin estarlo, produciendo, además de altos niveles de activación fisiológica, cierto

grado de inmunodepresión (Cano & Miguel, 2008). En ambos sujetos la “alta activación fisiológica mantenida es un factor de vulnerabilidad para desarrollar con mayor probabilidad trastornos psicofisiológicos” (Cano & Miguel, 2008).

Las emociones son un factor determinante en el proceso salud-enfermedad, y están relacionadas directamente con condiciones muy específicas, como las circunstancias ambientales que las originan, su condición de negativas o positivas, la vulnerabilidad a determinada alteración, las experiencias individuales, el repertorio de comportamientos, la velocidad de reacción, la presencia de personas específicas y la familiaridad con los estímulos, entre otras (Rodríguez, 2008).

Las emociones positivas están “asociadas con cierta inmunidad a la enfermedad física y con las recuperaciones rápidas y sin complicaciones” (Rodríguez, 2008). Mientras que las emociones negativas tienen efectos “sobre la aparición y desenlace de una enfermedad” (Rodríguez, 2008).

Emociones como el enojo, la alegría, el miedo o la tristeza, son naturales, es decir, se dan en todos los individuos independientemente de su género, su cultura o sus creencias y poseen un sustrato biológico significativo, activan al sujeto y forman parte de su intercomunicación con el entorno, actuando por tanto, como movilizadoras conductuales (Cano & Miguel, 2008).

El control de las emociones negativas tiene como fin, preservar a la conciencia de un malestar importante, puede también relacionarse con niveles elevados de activación fisiológica y cambios en el proceso salud-enfermedad. Así por ejemplo, las situaciones en que se desencadena la reacción de ansiedad, suponen, al ser evaluadas como amenazantes, la puesta en marcha tanto de recursos cognitivos (atención, percepción, memoria, pensamiento), como fisiológicos (activación autonómica, glandular) y conductuales (ataque, fuga); y que sirven al sujeto para identificar y eliminar las posibles consecuencias negativas (Cano & Miguel, 2008)

Las cogniciones disfuncionales (pensamientos automáticos, ideas irracionales), desencadenan emociones negativas frente a una situación determinada y desempeñan una función esencial en el inicio o mantenimiento de trastornos emocionales. Son el resultado de un procesamiento distorsionado de la información, ya que la organización cognoscitiva está compuesta de estructuras y procesos que pueden verse afectados por estados emocionales, hiperactivándose y sobrepasando las concepciones realistas del sujeto, haciendo que éste se deje llevar por la percepción de amenaza y sienta que no cuenta con los recursos suficientes para responder ante la misma (Martín, 2003; Rodríguez, 2008).

Cuando los niveles de ansiedad permanecen altos en forma prolongada, el bienestar psicológico del sujeto “se ve seriamente perturbado; sus sistemas fisiológicos pueden verse alterados por un exceso de actividad; su sistema inmune puede verse incapaz de defenderle; sus procesos cognitivos pueden verse alterados, provocando una disminución del rendimiento; la evitación de situaciones que provocan reacciones intensas de activación y temor” (Cano & Miguel, 2008) pueden afectar su vida a distintos niveles.

Las emociones negativas (ansiedad, depresión, ira, hostilidad) constituyen factores predisponentes de malestar físico, “facilitan el rol de enfermo, los cambios en el sistema

inmune, estimulan conductas no saludables” y se ven implicadas en diversas enfermedades (Martín, 2003).

En el terreno de la salud se enfatiza el papel de las emociones negativas como la ansiedad, el estrés y la ira, que se conciben como factores de riesgo desencadenantes de la enfermedad. Desde Selye (1936), pionero en la investigación de los efectos del estrés en la etiología de numerosas enfermedades, [...] se considera que las variables cognoscitivas (como la forma de interpretar y afrontar las situaciones problemáticas) son básicas en el desarrollo de las enfermedades y destacan la importancia del estado emocional como factor de riesgo. El papel de las emociones no se restringe al de un factor precipitante o causante, sino que también influye en el desarrollo, agravamiento y cronicidad de la enfermedad (Rodríguez, 2008).

“Las personas que experimentan ansiedad crónica, prolongados períodos de tristeza y pesimismo, tensión continua u hostilidad, cinismo o suspicacia incesante, tienen el doble de riesgo de contraer una enfermedad” (Martín, 2003), haciendo pensar que las emociones negativas sean un factor de riesgo importante

De estas emociones, la ansiedad es la más representativa en la respuesta general de adaptación, cuya característica particular es la percepción de amenaza en la relación demandas-recursos, y esta más relacionada con el inicio de enfermedades y el desarrollo de la recuperación. Cuando la ansiedad ayuda al sujeto a prepararse para enfrentar una situación importante, es positiva; pero cuando es desproporcionada se relaciona con niveles elevados de estrés (Martín, 2003; Rodríguez, 2008). “El estrés se convierte en estado de ansiedad cuando la valoración conlleva la anticipación de peligro, con un componente de experiencia subjetiva y otro de activación vegetativa y endocrina” (Rodríguez, 2008), donde la resistencia inmunológica se debilita y permite la entrada de agentes patógenos (Martín, 2003).

Los factores psicosociales intervienen en las manifestaciones conductuales del sujeto y su forma de relacionarse con el entorno. En muchas ocasiones, los sistemas sensoriales entran a jugar un papel determinante, mientras que en otras, es el funcionamiento de los diferentes sistemas (cardiovascular, nervioso) el que modula el comportamiento. A partir de lo anterior, es que el sujeto establece su relación con el entorno, modela su conducta y genera reacciones de ajuste a diversas situaciones (Rodríguez, 2008).

Como los determinantes psicológicos que influyen en la conducta pueden venir directamente del SNC o indirectamente a través de la respuesta de estrés (mecanismos hormonales), cualquier cambio en la conducta que esté asociado a características de la personalidad o a estilos de afrontamiento en situaciones de emergencia (estresantes), así como estados emocionales negativos, podría afectar al sistema [neuro-inmuno-endocrino] (Oblitas, s.f.).

1.2.5. Sistema del Estrés

La respuesta general de adaptación es temporal y establece tres fases en el proceso de respuesta al estrés, constituidas por manifestaciones corporales coordinadas en función de la presentación y duración del estresor. La primera fase o reacción de alarma caracterizada por hiperfunción adrenal, hipofunción de los órganos linfáticos timodependientes y alteraciones gastrointestinales, se subdivide en fase de choque y de contra-choque. La fase de choque es caracterizada por hipotensión arterial, hipotermia, hemoconcentración, disminución de la diuresis, hipocloremia, hiperpotasemia y linfocitosis; y la fase de contra-choque, en la que se invierten las reacciones humores y neurovegetativas. La segunda es la fase de resistencia, en la cual se dan las reacciones de adaptación y los mecanismos de compensación del organismo, para superar la amenaza y volver al equilibrio. Si la estimulación es excesiva y no se logra la homeostasis, se da la tercera etapa o fase de agotamiento, en la que ocurre una descompensación de las reservas adaptativas que pueden llevar a la muerte del organismo, si no se consigue el ajuste esperado (Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005; Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004; Vélez, Rojas, Borrero & Restrepo, 2004).

La reacción de alarma se da como respuesta al estrés agudo, en la que se da un intento por reajustar la homeostasis corporal. La fase de resistencia se da cuando el estrés es crónico y el organismo busca su adaptación al estresor, incrementando la resistencia al estímulo nocivo, utilizando todos los recursos homeostáticos. Finalmente, cuando el estresor continua, se produce el colapso de las reservas adaptativas, dándose la etapa de agotamiento (Nieto, Abad, Esteban & Tejerina, 2004).

Las dos primeras se consideran frecuentes, cotidianas y benéficas para la vida, aumentan levemente las hormonas de estrés y mejoran las funciones orgánicas para lograr adaptación o triunfar sobre retos estresantes; esos niveles de estrés se advierten en situaciones aún placenteras tales como comer, reír, hacer ejercicio moderado y cuando los problemas estresantes encuentran solución o escape. La tercera fase o descompensación del estrés es negativa para el organismo, predisponiendo el desarrollo de enfermedades serias agudas, crónicas y mortales. La tolerancia y adaptación al estrés son influidas por la genética y experiencias traumáticas previas del individuo Klinger, J.C.; Herrera, J.A; Díaz, M.L; Jhann, A.A; Ávila, G.I & Tobar, C.I. (2005).

Es así como la respuesta de estrés puede actuar de formas diferentes, unas veces como potenciadora de la función inmune o inmuno-estimulante (estrés agudo) y otras veces, como sucede en la tercera fase, como inmunosupresora (estrés crónico) (Klinger, 2003; Oblitas, s.f.).

Muchos de los cambios biológicos que acompañan esta respuesta

están diseñados entonces para movilizar las reservas de combustible del cuerpo, convertidas en una forma apta para el consumo inmediato y transportar ese combustible, junto con el oxígeno adicional requerido para quemarlo en una forma selectiva, a los órganos que con toda probabilidad los necesitarán, en particular, cerebro (máxima actividad), corazón (alto gasto cardíaco para el bombeo suficiente de sangre) y músculos principales. Esto se realiza a costa de otros

sistemas biológicos como la reproducción y la digestión, que aún siendo esenciales a largo plazo, no son decisivos para la supervivencia inmediata (Zapata, 2003).

Frente al estrés entonces, hay una respuesta generalizada de los tres sistemas de control del organismo. El sistema nervioso, por acción del simpático, incluyendo la médula suprarrenal que es la principal productora de adrenalina; el sistema endocrino, con los ejes regulados desde el hipotálamo y la hipófisis (gónadas, tiroides y corteza suprarrenal); y el sistema inmunológico con la producción de citoquinas que inhiben la inmunidad celular y estimulan la humoral (Vélez, Rojas, Borrero & Restrepo, 2004).

Todo elemento que amenace la estabilidad del medio interno, es considerado por el sistema inmune como estresor, generándose una cascada neurohormonal que activa tanto la respuesta innata como la adaptativa, movilizandolos diferentes procesos. En la inmunidad innata se aumenta la secreción de IL-6 y se disminuye la de IL-12; se aumenta la liberación de radicales tóxicos del O_2 ; se eleva la proteína C reactiva, hay déficit en la fagocitosis, reducción en el complejo mayor de histocompatibilidad y activación del complemento. Por otro lado, en la inmunidad adaptativa, a nivel humoral, se aumenta la IgE y la gamaglobulina; y a nivel celular, se reduce la proliferación de linfocitos T y B, el número y función de NK y la producción de IL-2 e IFN- γ , y se incrementa la producción de IL-10 e IL-4 (Klinger, 2003).

El estrés agudo estimula la respuesta inmune favoreciendo el movimiento de células inmunes a los lugares del cuerpo donde son requeridas, sobre todo en los casos donde ya existe una memoria inmunológica. La adrenalina y los corticoides son los mediadores de este proceso. Si el objetivo era un patógeno o célula tumoral, el efecto es beneficioso. En otros casos, como en las enfermedades autoinmunes o los estados alérgicos, exacerba el estado patológico. El estrés crónico, a través de los mismos mediadores, produce inmunosupresión volviéndose más vulnerable el individuo a las infecciones (por ejemplo la gripe) (Gabriel & Pieczanski, 2008).

En situaciones prolongadas de estrés, los títulos de anticuerpos contra virus latentes y el número de leucocitos tienden a incrementarse, pudiendo llevar a un debilitamiento del control que el sistema inmune ejerce sobre dichos virus y a una reacción de inflamación. Cuando la reacción inflamatoria es aguda, coinciden el punto de máxima intensidad de la respuesta inmune con el máximo nivel de ACTH y cortisol, siendo estas sustancias necesarias para proteger el organismo de una respuesta inmune excesiva que pueda lesionar al individuo. Cuando es una inflamación crónica o intermitente pero frecuente, debido a la presencia de un foco inflamatorio como rinitis alérgica, asma bronquial o esclerosis múltiple, pueden generarse diferentes grados de manifestaciones de la conducta de enfermedad, asociándose a complicaciones inmunes, metabólicas y cardiovasculares de la inflamación crónica y el estrés (Gómez, 2000; Klinger, Díaz, Arturo, Ávila & Tobar, 2002; Klinger, 2003; Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005).

De igual forma, el estrés también influye sobre el sistema nervioso, siendo este, regulador de las respuestas a los distintos eventos estresantes, tanto fisiológicas como conductuales. Y en un juego recíproco, las hormonas y citoquinas que se liberan por su estímulo, actúan también sobre él. Es así como en la adaptación al estrés, juega un papel

importante la interacción neuroendocrina, con las glándulas suprarrenales y su relación con el sistema nervioso simpático, el hipotálamo y la hipófisis, a través del eje HHA, como mediador de la producción y liberación de hormonas (CRH, la ACTH y el cortisol) (Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001; Vélez, Rojas, Borrero & Restrepo, 2004).

Esta interacción neuroendocrina de la respuesta al estrés, se da de la siguiente manera: inicialmente el lóbulo frontal percibe el peligro, luego el hipocampo y la amígdala cotejan la información con su archivo emocional, e identifican los elementos que resultan estresantes, para regular las respuestas apropiadas; y finalmente, el hipotálamo estimula la secreción hormonal, generando así una respuesta de adaptación integral (Vélez, Rojas, Borrero & Restrepo, 2004).

Es así, como la respuesta de estrés está mediada por el hipotálamo, el cual recibe señales de la corteza cerebral, la amígdala y partes de la formación reticular, lo que lo convierte en un área de integración cognitiva, emocional y activadora, al confluir estímulos ambientales, físicos, psíquicos, afectivos. Y envía señales al bulbo raquídeo principalmente, generando una activación general del sistema nervioso simpático, participando en respuestas fisiológicas como piloerección, aumento de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, sudoración y midriasis (Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005; Zapata, 2003).

El hipocampo, que asocia la huella mnémica con la información ambiental, “al ser sometido a estrés prolongado, disminuye de manera significativa su plasticidad dinámica” (Gálvez, 2005), aumentando la vulnerabilidad psicobiológica relacionada con alteraciones neuroendocrinas (cortisol, estrógenos, función ovárica). Los déficit en la función de esta estructura generan una pobre discriminación ambiental a los estímulos y afectación de la memoria y el aprendizaje. La amígdala, por otra parte, al verse afectada en situaciones de estrés, produce una disregulación emocional, en la cual se ve implicada una diversidad de receptores: opioides, gabaérgicos, para CRH y neuropéptido Y (NPY). Entre ambas estructuras media la corteza prefrontal medial, actuando como moderadora de la reacción ante el evento estresante (Gálvez, 2005).

Si el evento estresante es percibido por el sujeto como amenazante o dañino y es acompañado por una reacción emocional negativa (ansiedad, depresión, angustia y desesperanza), se activa el eje HHA conduciendo a la liberación de cortisol y catecolaminas en las glándulas adrenales, las cuales tienen un papel supresor de la respuesta inmune (Canelones, 2001).

Entonces, si la activación biológica se mantiene debido a las evaluaciones cognitivas que concluyen en la percepción de un entorno amenazante, lo cual es una variable eminentemente psicológica, la red fisiológica neuroinmunoendocrina se mantiene hiperfuncionando durante estados sostenidos de estrés, con posibles riesgos de inhibición de alguno de ellos, en particular del sistema inmunológico (Zapata, 2003).

Al punto que,

si la respuesta de estrés provoca una activación fisiológica excesivamente intensa, repetida o duradera, se produce un agotamiento de los recursos y un desgaste excesivo de los órganos diana propiciándose la aparición de trastornos

psicofisiológicos o psicosomáticos asociados, mediados por la vulnerabilidad o predisposición de tipo constitucional de la persona (Pérez, 2008).

De este modo, puede decirse que la respuesta al estrés, varía de acuerdo con la cognición o el procesamiento que el sujeto realice de la información a partir del estresor, y depende de la intensidad del estímulo, de su duración, su predicción y su control; al igual que del estado de salud del sujeto (Caballero, Tamez, Rodríguez, Tamez, Weber & Gómez, 2001; Oblitas, s.f.; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

En la respuesta de estrés, el hipotálamo también controla el sistema endocrino mediante la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que a su vez, estimula la secreción de ACTH a través de la hipófisis anterior, activando el eje HHA y el eje simpático-adrenal (SA); estos dos ejes secretan las sustancias que el cuerpo necesita para responder al estrés. En consecuencia, bien sea por vía neuroendocrina o autonómica, el estrés conlleva a la liberación de moléculas en las glándulas adrenales, las cuales tienen un efecto supresor sobre la respuesta inmune. De la misma forma, se ven afectadas otras vías como el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo (HHT), la vía de colecistoquinina, la opiácea, la serotoninérgica, la dopaminérgica y la glutamatérgica (Gálvez, 2005; Pino, 2001; Zapata, 2003).

Las hormonas del eje HHA (CRH, ACTH, cortisol) generan un circuito de retroalimentación negativo, en el cual, el cortisol inhibe la liberación de ACTH al bloquear la acción de la CRH hipotalámica; inhibe la síntesis de ACTH hipofisaria y la de CRH y su liberación; y a largo plazo, su secreción deprime la función inmune (Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001; Zapata, 2003).

La ACTH inhibe la liberación de CRH y estimula la de cortisol y otras hormonas (aldosterona, precursores de esteroides sexuales). Se esperaría por esto, que la acción inhibitoria de los glucocorticoides (GC) limite la respuesta del eje suprarrenal a una situación estresante de larga duración, pero esto no suele ocurrir, por lo que pareciera que el estrés crónico activa la unidad hipotálamo-hipofisaria y disminuye su sensibilidad a la retroalimentación negativa que ejercen los glucocorticoides. El estrés crónico también aumenta la sensibilidad de la corteza adrenal a la ACTH, pudiendo mantener una secreción aumentada de CRH, ACTH y cortisol durante el tiempo que dure el estrés (Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

La CRH, los glucocorticoides y las catecolaminas, son sustancias reguladoras de la conducta, el metabolismo, la función cardiovascular y la termogénesis; y es a través de estas que el sistema de estrés busca mantener la homeostasis del organismo, tanto durante como después de la respuesta de estrés. Este sistema ajusta esas funciones de acuerdo a las necesidades particulares, integrando y respondiendo a una gran diversidad de señales humores, neurosensoriales, circadianas y límbicas. Es así, como estas sustancias y otros productos del sistema de estrés, pueden inducir la respuesta inmunológica, permitiendo explicar los efectos contradictorios del estrés sobre el sistema inmune, y sobre el comienzo y curso de enfermedades infecciosas, autoinmunes y neoplásicas (Klinger, 2003).

La activación del sistema de estrés puede inducir a través de estas sustancias, una conducta adaptativa y cambios físicos en el sujeto. A nivel central “los cambios de

conducta incluyen aumento del estado de alerta y reflejos motores acelerados, mayor atención y función cognitiva, disminución de la conducta sexual y del apetito, e incremento en la capacidad para tolerar el dolor” (Klinger, 2003) y a nivel periférico,

la activación del sistema de estrés resulta en gasto simpático aumentado (por ejemplo, un incremento de la liberación de noradrenalina desde las terminales nerviosas simpáticas y de adrenalina/noradrenalina desde la médula adrenal y un aumento en la secreción de glucocorticoides por la corteza adrenal). Estos cambios se relacionan con la adaptación física que incluye cambios en la función cardiovascular, metabolismo intermediario, y modulación de la reacción inmune e inflamatoria (Klinger, 2003).

1.2.6. El eje hipotálamo-hipofisario- adrenal y el sistema nervioso autónomo como ejes transversales del sistema neuro-inmuno-endocrino en la fisiología del estrés

El sistema neuro-inmuno-endocrino es esencial para la adaptación del sujeto al ambiente, “cualquier amenaza o estímulo estresante es corregido o contrarrestado por la respuesta de adaptación” (Klinger, 2003). Esta respuesta activa dos importantes sistemas del organismo, el sistema nervioso autónomo (de rápida reacción) y el eje hipotálamo-hipofisario- adrenal (HHA) (de acción lenta) (Kalat, 2004; Oblitas, s.f.).

Ambas vías reflejan un sistema altamente adaptativo que promueve el ajuste del organismo en situaciones estresantes, tanto internas como externas. Una activación breve de cualquiera de estas vías puede potenciar la respuesta inmunitaria y ayudar a combatir los antígenos; sin embargo, si la intensidad o duración del estímulo excede los límites del sujeto, se pueden producir cambios patológicos o el desarrollo de enfermedades para las cuales el sujeto presenta alguna vulnerabilidad (Kalat, 2004; Kern & Ziemssen, 2008; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

El primer sistema es el sistema nervioso autónomo, una vía de respuesta rápida e inmediata, producida como primera reacción al estresor para facilitar la respuesta de lucha-huida, la cual permite mantener en equilibrio el medio interno (Oblitas, s.f.). “Esta respuesta es la activación del sistema simpático-adrenal. Cuando llega información al hipotálamo, habiéndose realizado ya procesos cognitivos (evaluación de posible peligro), se produce liberación [de catecolaminas], a partir del hipotálamo y por vía simpática” (Oblitas, s.f.).

Funcional y anatómicamente el sistema nervioso autónomo consta de tres entidades: el sistema nervioso simpático (SNS), el sistema nervioso parasimpático (SNP) y el sistema nervioso entérico. El sistema nervioso entérico, gobierna los movimientos del tracto gastrointestinal y sus secreciones, y depende de las ramas simpática y parasimpática. Entre tanto, los sistemas simpático y parasimpático se caracterizan por tener fibras mielinizadas pregangliónicas que hacen sinapsis sobre las fibras postgangliónicas, que finalmente, van a inervar varios órganos efectores. La mayoría de los órganos reciben fibras de ambos sistemas, los cuales ejercen efectos opuestos sobre dichos órganos (Kern & Ziemssen, 2008).

La activación del sistema nervioso autónomo y de su componente simpático principalmente, junto con las secreciones de la médula suprarrenal, da lugar a una cascada de acciones que apuntan colectivamente a mantener la homeostasis del organismo y promover las reacciones necesarias (lucha o huida) frente a la situación estresante. Así, durante el estrés se da una descarga inicial de catecolaminas (noradrenalina y adrenalina) que producen disminución de las mismas en los diferentes tejidos, y su posterior síntesis por encima de los niveles basales. Cuando el estrés es crónico, se conservan los niveles plasmáticos elevados, teniendo mayor reserva y capacidad secretora, haciendo que los tejidos se sensibilicen y sean menos susceptibles a su acción, pero sin disminuir la respuesta simpática-adrenal (Kern & Ziemssen, 2008; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

El principal efecto de las catecolaminas es la movilización de energía, aumentando el metabolismo basal mediante la estimulación de producción de calor. Participan en el aumento del ritmo cardíaco y de la presión arterial enviando la sangre a los músculos activos, al corazón y al cerebro; en la vasodilatación de arteriolas musculares y la vasoconstricción de la arteriolas renales, espláncnicas y cutáneas; participan también en la broncodilatación para mejorar la ventilación y el intercambio gaseoso, y en la midriasis facilitando la visión a distancia. Esta respuesta adaptativa producida por el sistema nervioso simpático, es la vía de comunicación entre el sistema nervioso autónomo y el sistema inmunológico (Kern & Ziemssen, 2008; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2001).

La noradrenalina (NA) y la adrenalina (A) afectan las células blanco a través de dos tipos de receptores: adrenoceptores alfa (α) y beta (β), estos últimos parecen tener gran relevancia en la comunicación neuro-inmuno-endocrina, pues aparentemente, todas las células linfoides lo expresan, aunque no en las mismas cantidades; así las NK expresan los niveles más altos y parecen ser más sensibles a su estímulo, mientras que las células Th expresan los más bajos y solo muestran pequeños efectos en respuesta a antagonistas de β -adrenoceptor. Aunque las densidades de los β -adrenoceptores en las células Th son comparativamente bajas, la noradrenalina y la adrenalina tienen un impacto significativo en su funcionamiento, ya que parecen inhibir la inmunidad mediada por Th1, mientras que realzan el funcionamiento de Th2. Las catecolaminas entonces, inhiben la secreción IL-12, mediando la inhibición de Th1; y al mismo tiempo, los agonistas de β -adrenoceptores estimulan la IL-10, promoviendo la inmunidad mediada por Th2. Además, las catecolaminas parecen tener características anti-inflamatorias al inhibir otros agentes pro-inflamatorios como el TNF- α (Kern & Ziemssen, 2008).

No obstante, la densidad de adrenoceptores en las células inmunes no sólo depende del tipo de célula, también depende de factores como el estrés y el estado de enfermedad. Así, mientras los efectos agudos de la noradrenalina y la adrenalina parecen reforzar la respuesta inmune, el estrés crónico se asocia a una actividad reducida de las células NK (Kern & Ziemssen, 2008).

El sistema nervioso periférico parece también desempeñar un papel importante en la interacción neuro-inmuno-endocrina. La acetilcolina (ACH), neurotransmisor principal en las neuronas eferentes parasimpático/vagales postgangliónicas, inhibe la secreción de citoquinas pro-inflamatorias de los macrófagos; efecto que parece estar mediado por receptores nicotínicos de ACH en la superficie de estas células (Kern & Ziemssen, 2008).

Los neurotransmisores dependientes del sistema nervioso autónomo (NA, A, ACH) son potentes moduladores de la función inmune y, al igual que los glucocorticoides, ejercen efectos inhibitorios y excitatorios sobre el sistema inmune. Mientras que la exposición aguda a niveles elevados de catecolaminas parece ser adaptativa, los niveles elevados crónicamente parecen tener efectos contrarios (Kern & Ziemssen, 2008).

Las catecolaminas, y los glucocorticoides, también parecen favorecer la inmunorrespuesta de Th2, regulando la secreción de citoquinas por parte de los monocitos y las células dendríticas (DC). Otros neuropéptidos dependientes del sistema nervioso autónomo, secretados por terminales nerviosas simpáticas y parasimpáticas (adenosina, NPY, somatostatina, óxido nítrico, péptido vasointestinal), parecen desempeñar también, un papel complejo en la regulación neuro-inmuno-endocrina (Kern & Ziemssen, 2008).

El sistema nervioso autónomo, al igual que el eje HHA, puede regular al sistema inmune, a través de la inervación simpática y de neuropéptidos “que se liberan en los sitios de inflamación por los nervios periféricos, lo cual cumple una función paracrina en la regulación de los procesos inflamatorios” (Caballero, Tamez, Rodríguez, Tamez, Weber & Gómez, 2001). Estas moléculas pueden ser liberadas a la circulación y potencialmente pueden influenciar ambas vías (Caballero, Tamez, Rodríguez, Tamez, Weber & Gómez, 2001).

La segunda vía de respuesta al estrés activa el eje HHA, es una vía lenta, pero continua, llamada activación neuroendocrina o vía corticoadrenal (HHC), cuya característica es la secreción de corticoides. Esta vía es activada por el hipotálamo, después de haber recibido las informaciones respectivas sobre el estresor, y libera un polipéptido llamado hormona liberadora de corticotropina (CRH), que activando la hipófisis anterior, provoca la liberación de ACTH; estimulando en la corteza suprarrenal, la liberación de hidrocortisona, corticosterona y cortisol; este último a su vez, activa el azúcar en la sangre mejorando el metabolismo. Esta respuesta también estimula la liberación de mineralcorticoides, como la aldosterona (Oblitas, s.f.).

El cortisol ha sido llamado la hormona del estrés. Altos niveles de cortisol afectan temporalmente la memoria, y si estos se prolongan, puede aumentar la vulnerabilidad de las neuronas en el hipocampo, pudiendo ser responsables del deterioro hipocampal y las fallas de memoria relacionadas con el estrés. Además de esta reacción del cortisol, en la respuesta de estrés, se ha encontrado un aumento en el número de receptores linfocitarios para glucocorticoides y respuestas aumentadas a la prueba con dexametasona, con posterior disminución de prolactina, y prueba de ACTH disminuida o embotada, CRH en líquido cefalorraquídeo aumentada, y retroalimentación negativa del eje HHA aumentada en zonas de actividad de CRH central con repercusiones en el hipotálamo, el hipocampo y la amígdala (Gálvez, 2005; Kalat, 2004).

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal interviene fundamentalmente en el estrés y existen evidencias de acciones bidireccionales, hallándose CRH similar (hormona liberadora de corticotrofina) en leucocitos. Diferentes estudios han demostrado la estimulación por IL-1 sobre este eje, encontrando que produce un aumento de los niveles plasmáticos de ACTH (corticotrofina u hormona adrenocorticotrófica), vía

hipotálamo. [...] A su vez la ACTH puede inhibir la producción de $\text{INF-}\gamma$ por interferir con la unión T ayudador; tendría un importante rol regulador en las funciones de los linfocitos B y sería estimulador de la migración de monocitos por quimiotaxis. Dosis fisiológicas de ACTH pueden interferir en la respuesta celular (Eiguchi & Soneira, 2002).

Así pues,

Los elementos principales que median en el control de la respuesta al estrés son la hormona liberadora de la corticotropina (CRH), el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), gonadal, el sistema nervioso autónomo simpático y el locus cerúleos del tronco. [...] La CRH hipotalámica juega un papel primordial en el control de alerta, activa al eje HHA que libera ACTH y ésta estimula a la glándula adrenal que secreta cortisol. La CRH activa a los núcleos del tronco, locus cerúleo y el simpático, el cual secreta adrenalina y noradrenalina. Como consecuencia se eleva la glucosa, aumenta la TA, la velocidad cardíaca, y se inhiben respuestas inflamatorias. A niveles elevados la adrenalina puede producir ansiedad. Adicionalmente también se activan señales secretoras de serotonina y acetilcolina, que son excitatorias y otras señales inhibitorias tales como la hormona melatonina, péptidos opioides, ácido γ aminobutírico, que son inhibitorios. La CRH suprime la secreción de la hormona lútea (LHRH) en el hipotálamo por vía directa, y por vía indirecta, por la acción de los corticoides y la β endorfina. Los corticoides también directamente inhiben la hormona lútea (LH) de la hipófisis y la producción gonadal de estrógenos, progestágenos y testosterona. Simultáneamente a la activación del eje HHA, en la respuesta al estrés se inhibe el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG) a múltiples niveles (De Andrés, 2008).

El hipotálamo es una vía de comunicación intersistémica, una estructura esencial en los procesos de interacción neuro-inmuno-endocrina, y su función principal es el mantenimiento de la homeostasis del organismo (Oblitas, s.f.).

Recibe más información que ningún otro órgano regulador; está conectado por vía neural y vascular a la hipófisis y, por tanto, al sistema endocrino. Lesiones en él producen alteraciones en la función de leucocitos y linfocitos. El hipotálamo podría considerarse además como importante mediador entre el sistema límbico, cuyos elementos principales son la amígdala y el hipocampo, y estructuras del tronco cerebral. El sistema límbico parece estar implicado cuando un estresor precisa de análisis desde estructuras superiores cerebrales mientras que las proyecciones que van directamente desde el tronco cerebral hasta los núcleos paraventriculares del hipotálamo se activan ante estresores que conllevan amenaza fisiológica inmediata. El hipocampo no parece comunicarse directamente con los núcleos paraventriculares del hipotálamo (donde se produce la síntesis de CRH), pero sí indirectamente a través de otras áreas, como el septum lateral, el núcleo de la estría terminalis, el hipotálamo anterior o los núcleos: arcuato, ventromedial y supraquiasmático del hipotálamo. Es decir, el hipotálamo sería el modulador básico de la síntesis de neurohormonas del estrés (principalmente la CRH). Además, al contrario que el hipocampo, la amígdala (implicada en las respuestas condicionadas de miedo) sí se comunica directamente con los núcleos paraventriculares del hipotálamo mediante proyecciones de neuronas CRH, ha

sido propuesta como parte importante en la respuesta neuroendocrina del estrés, por tanto en el control de la activación del eje HHC, así como la región prefrontal medial del cortex, que parece modular la actividad de la amígdala ejerciendo sobre ella un efecto inhibitorio, reduciendo las respuestas de miedo y la actividad del eje HHC. Por otro lado, el cortex prefrontal medial envía proyecciones directas hacia el hipotálamo, única vía nerviosa que conecta directamente la corteza cerebral con el hipotálamo. A través de esta conexión, el cortex prefrontal inhibe el eje HHC (Oblitas, s.f.).

El eje HHA representa la vía común final que facilita al sistema nervioso ejercer control sobre el sistema endocrino y el sistema inmune. Es responsable de la producción de glucocorticoides, cuya liberación representa una de las principales respuestas de adaptación al estrés. Los glucocorticoides, se originan en la corteza adrenal, la cual contiene un número elevado de macrófagos, sugiriendo una posible interacción paracrina entre las células inmunes y las endocrinas. Son los productos finales del eje HHA y resultan ser importantes mediadores de la interacción inmuno-endocrina, al tener efectos inmunosupresores y anti-inflamatorios, y además, disminuyen la actividad de las células NK; también, inhiben el procesamiento y la presentación de antígenos por parte de los macrófagos, la producción de factores activadores de la proliferación de células T, y la producción y secreción de interleuquinas; e impiden la degradación dependiente de IgE sobre las células inmunes (Caballero, Tamez, Rodríguez, Tamez, Weber & Gómez, 2001; Oblitas, s.f.).

Los glucocorticoides son potentes agentes catabólicos que promueven el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, y además movilizan las reservas de energía y sirven como antagonistas fisiológicos de la insulina. Sin embargo, los glucocorticoides son inmunosupresores, particularmente en respuestas inmunes celulares. Por el contrario, se han asociado con incrementos en la producción de anticuerpos, y sobrevivencia y diferenciación de células de timo. Una producción deficiente de glucocorticoides (alteración primaria o secundaria de las glándulas adrenales, o resistencia esteroideal en los tejidos huésped), hace al individuo más vulnerable al estrés e incrementa la patogénesis de enfermedades autoinmunes, inflamatorias y alérgicas (Caballero, Tamez, Rodríguez, Tamez, Weber & Gómez, 2001).

Los individuos reaccionan al estrés mediante una serie de reacciones coordinadas que estimulan al sistema neuro-inmuno-endocrino para proteger al organismo; estas reacciones dependen de la naturaleza, intensidad y duración del estímulo (agudo, crónico o intermitente) y del estado de salud del individuo (Caballero, Tamez, Rodríguez, Tamez, Weber & Gómez, 2001).

Si un organismo no es capaz de montar una respuesta en contra del estrés, éste puede ser un factor determinante en la patogénesis de diversas enfermedades que incluyen alteraciones de la condición mental o psiquiátrica (depresión o anorexia nerviosa), del sistema cardiovascular (hipertensión), [neurológico (esclerosis múltiple),] gastrointestinal (úlceras duodenales o gástricas), e inmune (susceptibilidad a infecciones y cáncer). Los factores psicosociales y los estímulos

del medio ambiente son factores determinantes en la salud y la enfermedad (Caballero, Tamez, Rodríguez, Tamez, Weber & Gómez, 2001).

1.2.7. Estrés y autoinmunidad

“El estrés que se asocia con alteraciones inmunes ha sido llamado ‘estrés inmune’ o ‘estrés inflamatorio’, el cual es una combinación de los síndromes de estrés clásico y de enfermedad” (Klinger, 2003). La reacción inflamatoria aguda es un componente importante de la reacción de estrés, en la cual juega un papel importante el balance de ACTH y cortisol, necesario para proteger al organismo del exceso de respuesta inmune que pudiera lesionarlo. Sin embargo, como se mencionaba en párrafos anteriores, la presencia de un foco inflamatorio como la artritis reumatoidea o la esclerosis múltiple, puede ser responsable de una reacción inflamatoria crónica o intermitente pero frecuente, que desiguala los niveles hormonales necesarios, descompensando al organismo (Klinger, Díaz, Arturo, Ávila & Tobar, 2002; Klinger, 2003; Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005).

El efecto de estrés en autoinmunidad es extremadamente complejo porque exagera o mejora los síntomas de las diversas enfermedades autoinmunes. Varias entidades autoinmunes cursan con alteraciones en las citoquinas en especial en el paradigma Th1, Th2 y en la relación IL-12, TNF- α /IL-10. Por ejemplo, la artritis reumatoidea (AR), la esclerosis múltiple (EM), la diabetes mellitus (DM) tipo I, la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) y la enfermedad de Chron, cursan con exceso de función Th1 mientras que el lupus eritematoso sistémico (LES) se asocia con niveles elevados de citoquinas Th2 (Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005).

El sistema de estrés se hiperactiva en el tercer trimestre de embarazo, y se acompaña de altos niveles de cortisol, lo cual mejora las enfermedades Th1 (esclerosis múltiple), tal vez, por la reducción de IL-12 y la potenciación de las citoquinas anti-inflamatorias como IL-4 e IL-10 (Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005).

El sistema inmune es un órgano sensorial que explora el medio interno para descubrir infección y traumas, e informar de estos al sistema nervioso central. Entonces el sistema nervioso central elabora mensajes endocrinos y neurotransmisores que regulan la respuesta inmune, para evitar la hiperactividad inmune inflamatoria que pueda lesionar al huésped (Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005).

En estos casos, el estrés intenso altera el sistema inmune de diversas maneras: a) origina inmunodeficiencia celular cuantitativa (por atrofia del timo) y funcional o cualitativa (por inmunodesviación Th0/Th2/Th3); b) altera las cadenas de citoquinas para participar o desarrollar enfermedades de etiología inflamatoria aguda (IL-12, TNF- α /IL-10); c) altera las cadenas de citoquinas para participar en complicaciones de enfermedades infecciosas (Koch, tuberculosis, alergias, caquexia, anergia y oncogénesis en SIDA) (TNF- α /IL-10 y Th0/Th2/Th3); d) el desorden de citoquinas participa en la producción de enfermedades autoinmunes Th1 y Th2, Alzheimer y de enfermedades como arteriosclerosis (niveles altos y persistentes de IL-6 generados por estrés); e) el estrés intenso crónico y agudo influye en la reactivación viral por el desorden de citoquinas inducido por estrés (virus

herpes); y f) el desorden de citoquinas que inducen los virus, actúa en la etiopatogenia de enfermedades autoinmunes y tumores asociados a infecciones principalmente (Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005).

El sistema inmune es parte de la respuesta de estrés o adaptación que descubre la presencia de lesión tisular o infección a través de las células dendríticas (DC por su nombre en inglés: dendritic cells), e informa sobre esto al sistema nervioso. Estas son las primeras células inmunes que detectan dichas anomalías y responden inmediatamente al mensaje enviado por los tejidos, interactuando con los restos tisulares (proteínas y ADN circulantes) y limpiándolos; presentando los antígenos a las células T y modulándolos incluso hacia diferenciación Th1/Th2/Th3 (Klinger, Herrera, Díaz, Jhann, Ávila & Tobar, 2005).

Cuando los factores estresantes sobrepasan un cierto umbral, “inducen un grupo de respuestas coordinadas de adaptaciones físicas, mentales y conductuales, en un intento de contrarrestar o negativizar los efectos del estrés” (De Andrés, 2008), en las cuales participa el sistema neuro-inmuno-endocrinológico. Cuando hay una disfunción en la comunicación entre los componentes de este sistema, y una confluencia de factores como la edad, el sexo, el estatus reproductivo, la predisposición genética y cambios ambientales, es posible el desarrollo de una enfermedad autoinmune (De Andrés, 2008).

La autoinmunidad ha sido vista como la pérdida de la tolerancia a lo propio, donde el sistema inmune pierde el reconocimiento intrínseco y el cuerpo produce una reacción alérgica contra un antígeno propio, ya sea mediante células citotóxicas o mediante anticuerpos, produciendo las enfermedades denominadas autoinmunes, las cuales constituyen uno de los problemas de salud más frecuentes y menos comprendidos en la actualidad (Eiguchi & Soneira, 2002; Torrades, 2006).

La capacidad del organismo para discriminar entre lo propio y lo extraño se atribuye a un grupo de genes agrupados en el complejo mayor de histocompatibilidad, el cual se afecta en las enfermedades autoinmunes, haciendo que el sistema inmunológico reaccione contra los tejidos normales (Torrades, 2006). Las enfermedades autoinmunes “son el punto clínico final de una cascada secuencial de sucesos inmunológicos. Esta cascada se iniciaría y perpetuaría por factores ambientales que ocurren en un individuo genéticamente susceptible” (Torrades, 2006).

Desde el punto de vista etiológico, las enfermedades autoinmunes, conjugan diversos factores (ambientales, genéticos, inmunológicos y hormonales) y se caracterizan por la presencia de una activación celular T y/o B, que conduce al daño tisular en ausencia de una causa evidente; seguida de inflamación, presencia de autoantígenos, producción de autoanticuerpos, pérdida de la tolerancia y daño tisular (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Por otro lado, desde el punto de vista inmunogenético, estas enfermedades son complejas, porque no siguen un patrón de herencia mendeliano, son poligénicas, y tienen interacciones génicas como epistasia y desequilibrio de ligamiento. Las enfermedades autoinmunes se producen como consecuencia de la pérdida de tolerancia a lo propio y el posterior desarrollo de autorreactividad contra antígenos propios (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

En enfermedades autoinmunes neurológicas, se ha descrito una “activación de células T previamente anérgicas, que bajo la acción de citoquinas llegan a reconocer autoantígenos neurales tan variados como mielina y proteínas de membrana axónica” (Aréchiga-Urtuzuástegui, 1999). De hecho, se ha descrito el paso de las propias células T ya activadas, a través de la barrera hemato-encefálica (BHE), mediante moléculas de adhesión celular de los leucocitos (Aréchiga-Urtuzuástegui, 1999).

Estas enfermedades se desarrollan en individuos genéticamente susceptibles y su expresión clínica es modificada por ambientes permisivos y protectores. La Esclerosis múltiple es la enfermedad autoinmune más frecuente del sistema nervioso central, siendo una patología de carácter crónico y discapacitante, que afecta principalmente adultos jóvenes. Se identifica por la presencia de múltiples lesiones (placas) en el sistema nervioso central caracterizadas por inflamación, desmielinización y gliosis, y además existe evidencia que compromete al sistema inmune en su patogénesis (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

El término esclerosis múltiple viene dado tanto por el número (múltiple) como por las áreas de cicatrización (esclerosis) que representan los diversos focos de desmielinización en el sistema nervioso. Los síntomas y signos neurológicos de la esclerosis múltiple son diversos y su curso suele empeorar con el tiempo (Merck Sharp & Dohme de España, 2005; NINDS, 2002).

1.3. Esclerosis múltiple

1.3.1. Definición y características de la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune cuya etiología exacta aún no está clara, a pesar de ser la enfermedad desmielinizante más común del sistema nervioso central. Se presenta con mayor frecuencia en sujetos de raza blanca, y con una relación de dos mujeres por cada hombre, es menos frecuente en hombres (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Mohr & Pelletier, 2006; Sánchez, 2006), aunque en estos “las lesiones de los axones son más severas” (De Andrés, 2008).

“Dada la heterogeneidad clínica, genética, en neuroimagen y patológica, la patogénesis de la EM es probablemente multifactorial, implicando susceptibilidad genética, factores ambientales tales como exposición a un antígeno, factores de desarrollo, autoinmunidad y los procesos neurodegenerativos” (Mohr & Pelletier, 2006). Puede variar según el curso de la enfermedad, pudiendo explicarse por implicación de otros procesos como los inflamatorios y autoinmunes. Su edad de aparición oscila generalmente entre los 20 y 40 años, aunque puede aparecer antes o después de este rango (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Sánchez, 2006).

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central caracterizada por lesiones focales a la sustancia blanca, que provocan la desmielinización inflamatoria aguda, en partes distribuidas al azar llamadas placas escleróticas, con destrucción de la mielina en células nerviosas del cerebro y la médula

espinal, y pérdida axonal. Las placas pueden también darse por remielinización parcial (Alarcón, 2004; Compston & Coles, 2002).

La mielina es una membrana densa espiralada, que cubre las fibras de las células nerviosas (axones) y actúa como material aislante. Está compuesta de grasas y proteínas que cubren estas fibras, facilitando la transmisión sin dificultad y a alta velocidad del impulso eléctrico. Un daño a la mielina hace que la transmisión del mensaje entre cerebro, médula espinal y el resto de cuerpo, ocurra más lentamente o quede bloqueada totalmente, conduciendo a una reducción o pérdida funcional. En el sistema nervioso central la mielina se origina en la membrana de los oligodendrocitos, los cuales sintetizan y sostienen las vainas de mielina (Compston & Coles, 2002; Kalat, 2004; NINDS, 2002).

Las lesiones o placas “son múltiples y se distribuyen de forma asimétrica por todo el encéfalo y la médula espinal” (Tuñón & Mendióroz, 2008), localizándose principalmente en la sustancia blanca periventricular, sobre todo a nivel posterior; la unión corticomedular; la corteza cerebral; los nervios ópticos y la región quiasmática en la vía óptica; el tallo cerebral, principalmente en el área periacueductal, el núcleo olivar inferior y el núcleo del V y VIII par craneal; el cerebelo, en la sustancia blanca de las folias, los pedúnculos cerebelosos y el área periventricular; y la médula espinal, en el área periependimaria, en ambas caras de la cisura anterior y en los cordones laterales y dorsales (Tuñón & Mendióroz, 2008).

Como consecuencia de las placas escleróticas multifocales, el grado de lesión de la mielina, los oligodendrocitos y los axones, puede variar de un sujeto a otro, pudiendo ir desde edema y moderada desmielinización hasta la completa destrucción tisular (De Andrés, 2003), generándose una “atrofia importante de todo el encéfalo debido a la pérdida de masa encefálica, especialmente de sustancia blanca” (Tuñón & Mendióroz, 2008).

Estas placas pueden ser agudas, crónicas activas, crónicas inactivas, o sombreadas. En las placas agudas, se da una distribución perivenular, en la cuales, la lesión inicial debida a la alteración de la barrera hematoencefálica (Tuñón & Mendióroz, 2008), “consiste en un importante infiltrado inflamatorio, principalmente de linfocitos T (CD4+ y CD8+) y macrófagos/microglías que rodean los vasos [observándose] una pérdida de oligodendrocitos en diferente grado, junto con una degradación de las vainas de mielina [y degeneración axonal]” (Tuñón & Mendióroz, 2008). Cuando el daño axonal se observa a nivel tisular, es irreversible, y se correlaciona con la aparición de atrofia en cuerpo calloso, médula espinal y encéfalo principalmente (Tuñón & Mendióroz, 2008).

En la fase aguda, la pérdida axonal parece depender del daño inmunitario accidental. En los bordes de la placa aparecen astrocitos edematosos que proliferan posteriormente y que a veces contienen restos de oligodendrogliá. En las lesiones más precoces, la destrucción de la mielina es extensa, rápida y completa; los axones y las neuronas se conservan relativamente. En algunas lesiones se pueden ver zonas de remielinización (Tuñón & Mendióroz, 2008).

En las placas crónicas activas, se observa disminución del edema y la inflamación, y aumento en “la proporción de CD8, linfocitos B y monocitos. A pesar de que el infiltrado inflamatorio es menor, existe una importante pérdida de oligodendrocitos y una desmielinización acusada” (Tuñón & Mendióroz, 2008). En las placas crónicas inactivas, si

bien no se observa infiltrado inflamatorio, “sí se produce un importante daño axonal. Los astrocitos proliferan de forma llamativa, produciendo astrogliosis” (Tuñón & Mendióroz, 2008).

Finalmente las placas sombreadas o placas fantasma, son aquellas en que “se ha producido un fenómeno de remielinización parcial [...] caracterizada por vainas de mielina más finas y con menor distancia intermodal” (Tuñón & Mendióroz, 2008).

No todas las placas presentan desmielinización, y todavía no se conoce el mecanismo que lleva a que se produzca sólo en algunas placas. Algunas citocinas podrían intervenir en este proceso. Se sabe que la remielinización se inicia cuando cesa la actividad de la placa. Probablemente, en las fases agudas se debe a una lesión directa provocada por los compuestos tóxicos de la inflamación, mientras que en la fase crónica sería consecuencia de un conjunto de factores como la falta de soporte de la mielina, el microambiente agresivo debido a la gliosis, la disminución de los factores tróficos, la presencia de factores que inhiben la regeneración y los trastornos del metabolismo axonal (Tuñón & Mendióroz, 2008).

Se han postulado diversos cuestionamientos sobre la patogénesis de la esclerosis múltiple, como la vulnerabilidad a infecciones, las hormonas sexuales y el estrés. Así, se ha propuesto que el cuerpo, mediante su sistema inmune, lanza un ataque defensivo contra sus propios tejidos, dañando la mielina aisladora de los nervios, y que estos ataques pueden estar vinculados a un elemento ambiental desconocido (virus o agentes bacterianos), que pueda inducir una enfermedad autoinmune por múltiples mecanismos. Se ha llegado a pensar, que los agentes infecciosos sean los responsables de desencadenar una anomalía inmunológica, haciendo que el cuerpo, produzca anticuerpos contra su propia mielina ocasionando la inflamación y el daño a la misma (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; De Andrés, 2003; Merck Sharp & Dohme de España, 2005; NINDS, 2002).

En este sentido,

la teoría del ‘mimetismo molecular’ sostiene que en el curso de la infección se produce una activación de los linfocitos CD4+ autorreactivos, y de los linfocitos B, por vía de la determinación antigénica. La reactividad cruzada entre antígenos derivados del patógeno infeccioso y los autoantígenos del SNC, sería la responsable de la reacción inflamatoria autoinmune (De Andrés, 2003).

En esta teoría las células T activadas por el virus pueden también reaccionar de forma cruzada con autoantígenos tales como la Proteína Básica de la Mielina (MBP), la Proteína Oligodendrocítica de la Mielina (MOG) y la Proteína Proteolípídica (PLP). Las células activadas tipo Th1 secretan las citoquinas inflamatorias que promueven la proliferación y la adherencia al endotelio de los vasos sanguíneos con la regulación de las moléculas adheridas (Mohr & Pelletier, 2006).

Otra teoría es

la teoría de los superantígenos microbianos sostiene que ciertos péptidos microbianos, los superantígenos, tendrían la capacidad única de estimular de

forma fulminante a gran número de linfocitos, incluidos clones de linfocitos autorreactivos. Estos linfocitos autorreactivos pasarían al SNC y activarían la enfermedad (De Andrés, 2003).

De este modo, se ha propuesto que la exposición a agentes infecciosos en individuos genéticamente susceptibles podría, ser un desencadenante de esclerosis múltiple, con ataques agudos, relacionados con la reactivación de la infección latente, ya que el daño de tejido normal expone nuevos antígenos al sistema inmune, sensibilizándolo, y posteriormente presentándose una mayor reacción generalizada. Entre los agentes infecciosos que mayor relación han mostrado con la enfermedad, están el virus del Epstein-Barr (EBV), el Herpes Virus Humano 6 (HHV-6) y la *Chlamydia pneumoniae* (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Mohr & Pelletier, 2006).

En el proceso patogénico de la esclerosis múltiple también “se ha descrito como una rotura temporal inespecífica de la barrera hemato-encefálica asociada a la inflamación, en la que la mielina aparece como el objetivo primario de la reacción autoinmune” (Sánchez, 2006). Esta barrera hemato-encefálica impide la entrada de los componentes principales de la sangre hacia el cerebro, siendo impermeable en condiciones fisiológicas; pero bajo condiciones patológicas, varios mediadores bioquímicos e inmunológicos (glutamato, aspartato, ATP, NO, TNF- α , IL-1b) y agentes humores (bradiquininas, serotoninas, histaminas, trombinas, radicales libres) que son liberados afectan su permeabilidad. Los linfocitos T activados son claves en el mantenimiento de la barrera hemato-encefálica. Sin embargo, bajo ciertas condiciones esta barrera puede ser destruida por células T activadas, que no son producidas en el cerebro, por la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral, importante en el proceso de migración celular y en la formación de placas (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Las células T reactivas contra la mielina (autorreactivas), también se presentan en personas sanas, estando controladas por otras células T regulatorias. Cuando esta regulación es inadecuada, conduce a la proliferación, activación y entrada de células T autorreactivas a la circulación, y su posterior paso a través de la barrera hemato-encefálica, el cual es facilitado por el aumento de metaloproteinasas de la matriz, células del mástil y quimioquinas. Las células de la microglía activadas (macrófagos del sistema nervioso central) actúan como CPA y activan más células T, presentando las proteínas de la mielina (MOG, MAG, PLP, MBP), que son confundidas por las células Th1, dando lugar a una inmunorrespuesta realizada en que las citoquinas pro-inflamatorias, accionan una cascada de acontecimientos cuyo resultado es la proliferación de las células Th1, y la lesión de la mielina y los oligodendrocitos, manteniendo un círculo de inflamación (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Compston & Coles, 2002; Mohr & Pelletier, 2006).

Las citoquinas pro-inflamatorias que han estado implicadas en este proceso incluyen IFN- γ , TNF- α e interleuquinas 1b, 6 y 12. El daño a las vainas de mielinas y a los oligodendrocitos puede ocurrir directamente por mediación de citoquinas, digestión de la mielina superficial por los macrófagos, citotoxicidad, por el complemento o por las células T CD4+ y CD8+ Mohr & Pelletier, 2006).

Las células de la microglía activadas también sobre-expresan óxido nítrico (NO) en los procesos inflamatorios. Este es un mediador no específico de inflamación que parece actuar directamente sobre los axones normales o desmielinizados, bloqueando la conducción nerviosa, entonces, los axones dañados sufren una degeneración distal en los meses siguientes al cuadro agudo, conocida como degeneración walleriana (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Este tipo de degeneración se da a nivel del sistema nervioso central, debido a la existencia de un ambiente glial hostil, en el cual las citoquinas y los factores de crecimiento liberados por los astrocitos y la microglía, como parte del proceso inflamatorio agudo, promueven la remielinización; pero a medida que progresa la enfermedad, la reactividad de los astrocitos sella las lesiones, generando cicatrices astrocíticas compactas que obstaculizan la regeneración integral de las fibras nerviosas con la completa recuperación funcional (Buss, et al., 2004; Compston & Coles, 2002).

Las células T autorreactivas (CD4+) contra la mielina se producen de manera fisiológica en el sistema nervioso central y no son suficientes para desencadenar la esclerosis múltiple, por lo tanto, el que estas células intervengan en la enfermedad tiene que ver más con la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica que con estas células como tal. En esclerosis múltiple se ha caracterizado varios tipos de células T autorreactivas contra blancos como la Proteína Básica de la Mielina, la Proteína Oligodendrocítica de la Mielina, la Glicoproteína Asociada a la Mielina (MAG) y la Proteína Proteolípídica. Para la activación de los linfocitos T CD4+ se necesitan dos señales, una que depende de la interacción con el receptor de célula T (TCR) y otra de la coestimulación; cuando la célula T autorreactiva contra la mielina depende menos de la coestimulación para su activación, puede contribuir en la patogénesis de la esclerosis múltiple, porque en condiciones donde existe un aumento en la expresión de moléculas coestimuladoras, el huésped produce más moléculas inflamatorias activando la barrera hemato-encefálica (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Las células T CD4+ con un fenotipo Th1 han sido patogénicas en esclerosis múltiple, ya que expresan diferentes tipos de receptores de quimioquinas; se encuentran preferencialmente citoquinas tipo Th1 en líquido cefalorraquídeo de sujetos con esclerosis múltiple. Las células CD4+ son principalmente células ayudadoras (Th), estimulan la producción de citoquinas y favorecen la activación de otras células que participan en la respuesta inmune, mientras que los linfocitos T CD8+ son citotóxicos. Ambas células (CD4+ y CD8+) son efectoras de la respuesta inmune celular y pueden inducir la síntesis de citoquinas. Estas células pueden subdividirse en dos grupos conocidos como células T ayudadoras tipo 1 (Th1), cuya característica primordial es la síntesis de IL-2 e IFN- γ , pero no de IL-4, 5 ó 6, y células T ayudadoras tipo 2 (Th2) las cuales secretan IL-4, 5 y 6, pero no IL-2 ni IFN- γ . En las placas escleróticas de sujetos con esclerosis múltiple se observa el TNF- α aumentado en suero, en líquido cefalorraquídeo y en el infiltrado inflamatorio de estos sujetos, por lo cual se ha propuesto que el daño tisular en esta enfermedad, es mediado en parte por esta citoquina. El factor de necrosis tumoral puede activar la actividad de los oligodendrocitos y está implicado en el proceso de desmielinización, además actúa como perpetuador de la actividad inflamatoria local (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

También se ha determinado la presencia de inmunoglobulinas intratecales en sujetos con esclerosis múltiple, dándose en mayor proporción la IgG y en menor medida la IgM, IgD e IgA. Las inmunoglobulinas en el líquido cefalorraquídeo de estos sujetos muestran diferentes patrones de bandas oligoclonales (BO) (90 por ciento de los casos de esclerosis múltiple), posiblemente derivadas de una población de células B especial dentro del sistema nervioso central. También se ha encontrado la presencia de células dendríticas plasmocitoides y mieloides, las cuales producen y expresan quimioquinas y sus respectivos receptores, aunque no se conoce muy bien la importancia que tienen en la fisiopatología de la enfermedad (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Aunque los mecanismos inflamatorios descritos parecen ser un aspecto importante que contribuye al daño tisular en la esclerosis múltiple, no está claro si es un evento primario o secundario en la formación de la lesión. De hecho, existe evidencia que apoya tanto que la reacción inflamatoria es un prerrequisito para la desmielinización como que la reacción inflamatoria puede ocurrir independientemente de la desmielinización, teniendo en este caso un papel reparador de la inflamación (remielinización) de las lesiones en esclerosis múltiple (Sánchez, 2006).

En la patogenia de la esclerosis múltiple participan entonces, diversos procesos fisiopatológicos como inflamación, desmielinización, daño axonal y mecanismos de reparación, entre otros, haciéndola una enfermedad compleja, para la cual se han identificado ciertos biomarcadores, clasificados en siete categorías, así: (Bielekova & Martin, 2004).

1) Biomarcadores que reflejan la alteración del sistema inmune (citoquinas y sus receptores, quemoquinas y sus receptores, anticuerpos, complemento, procesamiento y presentación de antígenos, otros marcadores de activación, ciclo celular y apoptosis, neuroprotección mediada por la inmunidad, cambios en las subpoblaciones celulares, ensayos funcionales para la reactividad inmunológica). Los marcadores de activación inmunológica están bajo la influencia de los procesos infecciosos y de los ciclos menstruales y circadianos y también pueden resultar afectados por el sexo y la edad de los individuos. 2) Biomarcadores de la interrupción de la barrera hemato-encefálica; 3) biomarcadores de desmielinización; 4) biomarcadores del estrés oxidativo y excitotoxicidad; 5) biomarcadores de daño axónico/neuronal; 6) biomarcadores de gliosis; y 7) biomarcadores de remielinización y reparación (Bielekova & Martin, 2004).

Los marcadores de desmielinización, daño axónico, estrés oxidativo, gliosis y remielinización son muy valiosos, ya que parecen correlacionarse mejor con la aparición de discapacidad a largo plazo, tener un mayor valor pronóstico. Estos marcadores pueden conceptualmente ser divididos en biomarcadores positivos y negativos. Los biomarcadores positivos no son producidos (o se producen en muy bajos niveles) bajo condiciones fisiológicas y son inducidos por el proceso fisiopatológico específico en cuestión. Estos marcadores son menos deseables como criterios de valoración debido a que tienen mayor probabilidad de fluctuar con la actividad de la enfermedad y pueden no representar adecuadamente el

daño acumulado. Los biomarcadores negativos son producidos bajo condiciones fisiológicas por los tejidos intactos hacia los que apunta el proceso patológico. Por lo tanto, su disminución corresponde al daño acumulado en las estructuras blanco (oligodendrocitos, mielina y neuronas en la esclerosis múltiple). Estos biomarcadores son ideales, ya que se correlacionan con la discapacidad global y pueden valorarse en dos intervalos de tiempo: antes y después de la terapia (Bielekova & Martin, 2004).

1.3.2. Sintomatología de la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, autoinmune, caracterizada clínicamente por remisiones y recaídas de curso fluctuante, y por numerosas lesiones neuropatológicas desmielinizantes, sin causa definida que se encuentran dispersas en el sistema nervioso central, con predilección por los nervios ópticos, el tallo cerebral, la médula espinal y la sustancia blanca periventricular (Sánchez, 2000a; 2000b).

Si bien, no todas las lesiones propias de la esclerosis múltiple producen síntomas, cuando las lesiones son intensas o extensas, o se dan en estas regiones, pueden expresarse clínicamente. Entonces, los síntomas dependerán del área afectada por la desmielinización, así por ejemplo, si ocurre en las vías nerviosas que transmiten señales a los músculos, los síntomas serán motores (problemas de movilidad), si es a nivel de las vías nerviosas conductoras de la sensibilidad se presentarán síntomas sensoriales o sensitivos (alteraciones sensitivas). En las etapas iniciales de la enfermedad, son más frecuentes los síntomas sensitivos como hormigueo, entumecimientos u otras sensaciones en las extremidades, el tronco o la cara, y con pérdida de fuerza o destreza; los síntomas visuales (visión doble, ceguera parcial, dolor en un ojo, visión nublada o pérdida de la visión central) y los síntomas psicológicos (ligeros cambios emocionales o mentales), que pueden aparecer tiempo antes de identificar la enfermedad (De Andrés, 2003; Merck Sharp & Dohme de España, 2005).

Los síntomas en la esclerosis múltiple pueden ser leves o severos, de larga o corta duración, y pueden aparecer en distintas combinaciones, según el área del sistema nervioso afectada; pueden clasificarse en primarios, secundarios y terciarios dependiendo de sus características. Los síntomas primarios son el resultado directo de la desmielinización, los síntomas secundarios son las complicaciones que surgen como resultado de esta desmielinización, es decir, son el resultado de los síntomas primarios; y los síntomas terciarios son las complicaciones a nivel psicológico y social que derivan de los síntomas primarios y secundarios. En aproximadamente un 70 por ciento de los sujetos con esclerosis múltiple, los síntomas en etapas iniciales de la enfermedad, remiten parcial o completamente (HSC, 2001; NINDS, 2002).

Los trastornos visuales son frecuentes al inicio de la enfermedad, pudiendo ser puramente visuales (visión borrosa o doble, distorsión del color rojo-verde o incluso ceguera en un ojo), oculomotores o mixtos. La inflamación, degeneración o desmielinización del nervio óptico produce neuritis óptica o retrobulbar, uno de los primeros síntomas en el 15 por ciento de los sujetos con esclerosis múltiple, que genera pérdida de agudeza visual durante horas o días, acompañada de dolor al realizar movimientos oculares. Otra alteración visual ocurrida por desmielinización en el tallo

cerebral es la diplopía, consistente en visión doble en la mirada horizontal o vertical. El nistagmus también se da frecuentemente como signo clínico en la esclerosis múltiple (NINDS, 2002; Sánchez, 2006).

Entre los síntomas motores afectan generalmente, las extremidades inferiores, son comunes la debilidad muscular y la dificultad en la coordinación y el equilibrio, pudiendo generar desde dificultades en la marcha o para ponerse de pie, hasta parálisis parcial o total. La espasticidad y la fatiga son síntomas comunes en la enfermedad. La espasticidad es el aumento involuntario del tono muscular que conduce a rigidez y espasmos musculares, y la fatiga, puede desencadenarse tras un esfuerzo físico excesivo, mejorando con el descanso, o puede adquirir la forma de cansancio constante y persistente, que puede ser incapacitante (NINDS, 2002; Sánchez, 2006).

Los síntomas sensitivos y sensoriales son indicativos de lesiones desmielinizantes en los cordones posteriores de la médula, cuyas manifestaciones se dan en forma de hipoestesias o parestesias (sensaciones anormales transitorias -entumecimiento, picor, hormigueo-) en las extremidades, pudiendo incluir frecuentemente dolor y pérdida de sensación. Estos síntomas sensitivos suelen darse más comúnmente en fases iniciales de la enfermedad (NINDS, 2002; Sánchez, 2006).

“Los trastornos cerebelosos ocasionados por lesiones cerebelosas, incluyen temblor intencional, disartria, dismetría de las extremidades y ataxia de la marcha. Las lesiones en el tronco encefálico pueden provocar vértigo. Son poco frecuentes al inicio de la enfermedad” (Sánchez, 2006).

“A medida que progresa la enfermedad, la disfunción sexual puede convertirse en un problema” (NINDS, 2002), al igual que la pérdida del control esfinteriano. Las disfunciones sexuales pueden darse en mayor proporción en sujetos con esclerosis múltiple que con otras enfermedades crónicas, debido a lesiones desmielinizantes que pueden provocar insensibilidad o parestesias en los genitales, disfunción eréctil en hombres y pérdida de lubricación vaginal en mujeres; síntomas como la fatiga, la espasticidad y las alteraciones psicosociales pueden afectar la satisfacción y respuesta sexuales, aunque no sean trastornos de la función sexual. Los trastornos esfinterianos suelen ser más comunes en etapas avanzadas de la enfermedad, siendo más frecuentes la urgencia y el aumento de la frecuencia miccional, la dificultad para iniciar la micción e incontinencia urinaria y pueden afectar también la función sexual (Sánchez, 2006).

En aproximadamente 60 por ciento de los sujetos con esclerosis múltiple, las temperaturas altas exteriores al cuerpo o por el ejercicio físico, pueden inducir fluctuaciones en muchos de los síntomas de la enfermedad, al igual que factores como el estrés, la fatiga, las alteraciones del sueño o la depresión, pudiendo representar una susceptibilidad a cambios biológicos, entre ellos los hormonales (De Andrés, 2008; NINDS, 2002).

La desmielinización en la conducción saltatoria explica gran parte de las manifestaciones clínicas de la EM. Los axones parcialmente desmielinizados conducen impulsos a menor velocidad con retardo en los potenciales evocados. A su vez, los axones desmielinizados pueden efectuar descargas en forma espontánea y muestran mayor sensibilidad mecánica. Además, no pueden mantener la caída en la capacitancia de la membrana inducida por la elevación

térmica, lo cual se traduce en la aparición característica de síntomas y signos después del ejercicio o de un baño caliente. Puede haber comunicación anómala entre axones desmielinizados circundantes y, como consecuencia, síntomas paroxísticos: neuralgia del trigémino, ataxia y disartria o postura tetánica dolorosa de corta duración en las extremidades (Compston & Coles, 2002).

En la mitad de los casos aproximadamente (40-60 por ciento), los sujetos experimentan trastornos cognitivos, siendo la atención y la memoria los procesos más frecuentemente afectados. Los síntomas cognitivos ocurren cuando las lesiones se producen en las áreas del cerebro responsables del procesamiento de información y son generalmente leves, rara vez son incapacitantes y pasan desapercibidos con frecuencia. Tienden a hacerse evidentes cuando la información a procesar se hace más compleja o exacerbarse debido a la fatiga (NINDS, 2002; Sánchez, 2006).

Asimismo, en un elevado porcentaje de sujetos con esclerosis múltiple se observa comorbilidad con psicopatologías como depresión, ansiedad, irritabilidad, episodios psicóticos, euforia, y síndrome de risa/llanto. Menos frecuentes son el trastorno afectivo bipolar y la psicosis, que se dan en alrededor del diez por ciento de los sujetos con esclerosis múltiple (NINDS, 2002; Sánchez, 2006).

1.3.3. Alteraciones neuropsicológicas en la esclerosis múltiple

La pérdida de la mielina y posterior neurodegeneración, además puede provocar alteraciones cognitivas (Arnett & Forn, 2007), y

debido a la dispersión de las lesiones por la sustancia blanca, es lógico que se afecten funciones cognitivas que no se encuentran restringidas en una región cerebral única. Aunque el deterioro cognitivo no sucede de la misma manera en todos los afectados, ya que varían las funciones cognitivas dañadas entre unos y otros, sí hay un consenso generalizado que indica que el compromiso de memoria, atención, velocidad de procesamiento de la información, las funciones ejecutivas, las habilidades visuoperceptivas y en menor medida del lenguaje, son los aspectos neuropsicológicos que suelen estar más frecuentemente involucrados en el deterioro cognitivo de la EM (Alegre, 2008).

“Pese a no ser tan conocidos como los problemas físicos, los déficit cognitivos provocan limitaciones en la capacidad de estas personas para realizar sus actividades de la vida diaria (AVD)” (Alegre, 2008), “repercutiendo no sólo en el estado emocional, social y laboral de estos pacientes, sino también en sus relaciones sexuales y actividades rutinarias, lo que afecta en definitiva a su calidad de vida” (Arnett & Forn, 2007). Estos “déficit cognitivos pueden estar presentes incluso en pacientes con una mínima discapacidad física y una corta duración de la enfermedad” (Sánchez, 2006).

El patrón del deterioro cognitivo en los pacientes con EM no es uniforme. En las fases iniciales de la enfermedad es, en general, leve y de comienzo insidioso, aunque la variabilidad interindividual es amplia, dependiendo de las alteraciones

anatomopatológicas predominantes en las lesiones y de su número y localización (De Castro, Aranguren, Arteché & Otano, 2002).

Si bien la causa de los déficits cognitivos no se comprende bien en la esclerosis múltiple, se tienen por candidatos probables los factores primarios, como el volumen total de área lesionada, el grado de atrofia y la localización de las lesiones en el sistema nervioso central, relacionados con la propagación del daño en la sustancia blanca, y asociados a disminución profunda de la conducta en tareas ejecutivas como razonamiento conceptual y flexibilidad cognitiva, y a bajo rendimiento en pruebas de denominación, comprensión auditiva, expresión y fluencia verbal; al igual que los factores secundarios, como la sintomatología depresiva, ansiedad, fatiga o ámbitos de la vida del sujeto, entre otros. Los problemas cognitivos causados por estos últimos, son potencialmente reversibles, con el tratamiento adecuado. Tanto los factores primarios como secundarios deben tenerse en cuenta durante la evaluación neuropsicológica y la posterior rehabilitación (Arango-Lasprilla, DeLuca & Chiaravalloti, 2007; Arnett, 2000; Arnett & Forn, 2007).

El deterioro leve que

aparece incluso en fases iniciales o formas benignas de la enfermedad, pasa inadvertido en muchas ocasiones, salvo que se busque específicamente, debido a varios factores fundamentales: el primero es que puede quedar enmascarado por las limitaciones derivadas de la incapacidad física y las alteraciones del estado de ánimo; otro que la función del lenguaje permanece relativamente intacta, lo que se interpreta como indicador de que las funciones superiores permanecen conservadas en general, y finalmente que el examen clínico rutinario del estado mental, el Minimental de Folstein (MMSE) subestima el deterioro cognitivo leve (De Castro, Aranguren, Arteché & Otano, 2002).

Se estima una prevalencia de trastornos neuropsicológicos aproximada de un 43-65 por ciento en la esclerosis múltiple, y aunque no existe un patrón específico de deterioro cognitivo, suelen estar más frecuentemente involucrados ciertos aspectos neuropsicológicos importantes; así las áreas cognitivas que se reportan como las más afectadas son: la atención, la velocidad del procesamiento de la información, la memoria, las funciones ejecutivas, las alteraciones visoperceptuales, y en menor medida el lenguaje (Alegre, 2008; Arango-Lasprilla, DeLuca & Chiaravalloti, 2007; Arnett & Forn, 2007).

“Las alteraciones en los procesos atencionales suelen ser una de las primeras manifestaciones neuropsicológicas en las personas que padecen EM” (Arango-Lasprilla, DeLuca & Chiaravalloti, 2007), y junto con la disminución de la velocidad de procesamiento de la información suelen ser trastornos muy marcados en esta enfermedad (Arango-Lasprilla, DeLuca & Chiaravalloti, 2007).

El enlentecimiento del procesamiento de la información, es una conducta más compleja que la velocidad de respuesta hacia un determinado estímulo auditivo o visual. Consecuencia de este enlentecimiento, es la necesidad de mayor cantidad de tiempo para comprender una instrucción o pensar en las respuestas correctas para una gran variedad de circunstancias, característicos de los sujetos con esclerosis múltiple (Arango-Lasprilla, DeLuca & Chiaravalloti, 2007; Arnett & Forn, 2007).

En esta enfermedad entonces, se aprecia una lentificación en la velocidad de procesamiento de la información y del tiempo de reacción, el cual incluye aspectos puramente cognitivos que no dependen de la discapacidad física para la realización de tareas. [... Los sujetos con esclerosis múltiple] son más susceptibles a la distracción que los sujetos normales. La velocidad de procesamiento es mucho más lenta ante la presencia de tareas en las que se presentan distractores y estímulos irrelevantes que en tareas simples. [...así mismo] existe un enlentecimiento cognitivo en tareas auditivas y visuales; según sus resultados, además, las tareas de atención dividida se encuentran tan afectadas como las que requieren atención sostenida. Existe una mayor dificultad para las tareas que impliquen una capacidad atencional visual, lo que se puede relacionar con los problemas visuales que surgen con frecuencia en esta enfermedad. Los déficit encontrados en tareas que necesitan atención sostenida y rapidez de resolución de problemas se asocian a la afectación del cuerpo calloso (Alegre, 2008).

Estas alteraciones pueden resultar importantes para un diagnóstico precoz del deterioro cognitivo en la EM, ya que pueden identificarse en pacientes con síntomas clínicos aislados y un funcionamiento normal de la memoria [...considerando] que la velocidad del procesamiento de la información y la atención son dos funciones relacionadas y muy difíciles de evaluar de forma separada, ya que se requiere un perfecto funcionamiento del sistema atencional para poder realizar operaciones cognitivas de forma rápida y eficaz (Arnett & Forn, 2007).

Además de los déficit en la velocidad de procesamiento cognitivo y atención, la memoria de trabajo es otra alteración en el procesamiento de la información, reportada en sujetos con esclerosis múltiple (Arango-Lasprilla, DeLuca & Chiaravalloti, 2007; Arnett & Forn, 2007). De hecho, se ha observado que "los problemas atencionales se presentan precisamente en aquellas tareas que requieren de un mayor esfuerzo cognitivo, principalmente en tareas que tienen que ver con la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento cognitivo" (Arango-Lasprilla, DeLuca & Chiaravalloti, 2007).

Si bien no existe acuerdo sobre los componentes que se encuentran afectados en las alteraciones de la memoria de trabajo verbal en sujetos con esclerosis múltiple; estos pueden afectar el funcionamiento de la memoria a largo plazo verbal (retención, almacenamiento de la información), que también se encuentra alterada en la enfermedad (Arnett & Forn, 2007) y "se considera una dificultad combinada tanto en la codificación (aprendizaje) como en la recuperación de la información" (Arnett & Forn, 2007). Estas alteraciones se deben más a problemas en la adquisición de la información que en la recuperación (Arango-Lasprilla, DeLuca & Chiaravalloti, 2007).

Debido a la dificultad para recuperar la información, pueden verse afectadas tanto la memoria semántica como la memoria episódica. La memoria a corto plazo también se ve más afectada, porque depende de los sistemas atencionales involucrados con el lóbulo frontal, los cuales presentan importantes daños (Alegre, 2008). Igualmente "se ha observado déficit de memoria de secuenciación temporal, con dificultad para ordenar temporalmente los acontecimientos" (Alegre, 2008), evidenciando una dificultad mayor para recordar el orden temporal, que para reconocer los contenidos. Los sujetos con esclerosis múltiple presentan así, una "alteración de la memoria inmediata, un peor

recuerdo a largo plazo y una tasa de aprendizaje inferior a la de los sujetos normales tanto para el material verbal como visual” (Alegre, 2008).

Las lesiones en el lóbulo frontal pueden dar lugar a alteraciones diversas, de manera que se pueden observar no sólo déficit de funciones ejecutivas tales como el razonamiento, conceptualización, planificación de acciones o resolución de problemas, sino también alteraciones afectivas, comportamentales y cambios de personalidad. Las alteraciones cognitivas del lóbulo frontal en la EM se correlacionan con el grado de carga lesional en la sustancia blanca prefrontal. Los pacientes de EM muestran niveles inferiores en las tareas de resolución de problemas y razonamiento abstracto (Arnett & Forn, 2007).

De otro lado, se observan alteraciones en las funciones ejecutivas, como

la habilidad requerida para desarrollar y mantener estrategias de solución de problemas necesarias para lograr un objetivo, la planeación, la flexibilidad mental y el razonamiento abstracto. Sin embargo, no todos los componentes de la función ejecutiva parecen estar afectados de la misma forma, lo cual podría sugerir la implicación de factores relacionados con la progresión de la enfermedad, la alteración neuropatológica subyacente y su localización (Arango-Lasprilla, DeLuca & Chiaravalloti, 2007).

Entre las manifestaciones de estas dificultades en la vida cotidiana pueden darse dificultades para agrupar y para planear detalles de un evento (viajes, cenas, agenda de trabajo); al igual que para el cambio de estrategias cuando la solución aportada no resulta útil. La disfunción ejecutiva puede darse por la presencia de importantes lesiones en la sustancia blanca prefrontal (Alegre, 2008; Arnett, 2000)

La EM presenta una marcada tendencia para afectar principalmente los lóbulos frontales y parietales en sus conexiones subcorticales y también se relaciona con la aparición de las alteraciones de las funciones ejecutivas cuando se observa disminución del metabolismo del tálamo y el núcleo caudado (Alegre, 2008).

“Aproximadamente el 15-20 por ciento de las personas con EM presentan dificultades en las tareas ejecutivas” (Arnett, 2000).

El área del lenguaje suele estar preservada, siendo los problemas de fluencia verbal los más comunes, cuando esta se ve afectada, pareciendo más estar asociados con dificultades de la memoria de evocación o con el lenguaje lento y disártrico común en la enfermedad. Estos déficits en la fluidez verbal pueden manifestarse como dificultad para mantener un lenguaje fluido y para generar determinadas palabras con rapidez. Entre 20-25 por ciento de las personas con esclerosis múltiple, presentan problemas importantes en las tareas de fluencia verbal. Por otro lado, las afasias son raras en los sujetos con esclerosis múltiple y cuando se presentan, suelen ser de tipo motor y estar asociadas a grandes lesiones desmielinizantes (Alegre, 2008; Arnett, 2000)

Las alteraciones sensoriomotrices, frecuentemente van acompañadas por déficit perceptivos, y son otro síntoma comúnmente observado en el perfil neuropsicológico de las personas con esclerosis múltiple, para el cual se ha sugerido que podría ser

secundario a la lesión de la vía óptica (ojo, nervio, quiasma, pares craneales, estructuras cortico-subcorticales), haciendo que los sujetos manifiesten disminución de la agudeza visual, visión borrosa y diplopía. Estas alteraciones pueden manifestarse con dificultad para el reconocimiento y recuerdo de caras de las personas conocidas recientemente. Entre el 10-20 por ciento de las personas con esclerosis múltiple presentan dificultad en esta área (Alegre, 2008; Arango-Lasprilla, DeLuca & Chiaravalloti, 2007; Arnett, 2000).

Se ha sugerido que este patrón de alteraciones cognitivas, apunta hacia el encontrado en la demencia subcortical (Sánchez, 2006; Alegre, 2008), “con la diferencia de que el substrato patológico en la EM no implica tanto sustancia gris subcortical de estructuras como el tálamo, los ganglios basales y núcleos del tronco encefálico, sino que está primariamente localizado en la sustancia blanca subcortical” (Sánchez, 2006). “Sin embargo algunas manifestaciones neuropsicológicas se relacionan con lesiones de áreas corticales, especialmente la atrofia de los lóbulos frontales” (Alegre, 2008).

De esta manera,

La alteración cognitiva en la EM se explicaría por la desconexión entre amplias áreas asociativas corticales y entre estructuras corticales y subcorticales, como el tálamo y los ganglios basales, por causa de la desmielinización subcortical y la degeneración axonal. Esto daría lugar a un patrón de alteración cognitiva más global que el visto en las demencias subcorticales, en el cual todos los dominios neuropsicológicos parecen afectados por la enfermedad (Sánchez, 2006).

Como

el curso clínico de la enfermedad es variable e impredecible, con manifestaciones clínicas que se modifican a lo largo de su evolución, [...] se ha relacionado el deterioro cognitivo de la EM con enfermedad de larga evolución; hoy se sabe que en determinados pacientes están presentes en fases precoces algunas manifestaciones neuropsicológicas como la alteración de la memoria de trabajo y el enlentecimiento del tiempo de reacción en pacientes, aunque es poco frecuente el debut de la EM en forma de deterioro cognitivo. Éste deterioro progresará en la mayor parte de los casos de forma progresiva y crónica (Alegre, 2008).

Si bien el patrón de alteración cognitiva es más global que el visto en las demencias subcorticales, en los casos más graves, se puede incluir dentro de este término,

con enlentecimiento intelectual, problemas de atención, alteraciones del razonamiento abstracto, fallos en la resolución de problemas y disfunción de la memoria. Algunos autores destacan que se trata de una complicación casi invariable de las etapas avanzadas de la enfermedad. En estas fases, las lesiones caracterizadas por la pérdida axonal, afectan a amplias zonas de sustancia blanca, lo que determina la desaferentización entre [las áreas corticales de asociación y entre las áreas corticales y subcorticales] (De Castro, Aranguren, Arteché & Otano, 2002).

En referencia a la evolución de estas alteraciones y a la subsecuente desconexión entre las áreas mencionadas, se puede afirmar que

la frecuencia y gravedad del deterioro cognitivo tiende a incrementarse con la duración de la enfermedad y es significativamente mayor en pacientes con EM progresiva secundaria que en pacientes con curso recidivante remitente. Este progresivo deterioro, llega a ser grave entre el 6 y el 10% de los casos en los que existen alteraciones neuropsicológicas (Alegre A., J. (2008).

A nivel conductual, también se observan alteraciones en los sujetos con esclerosis múltiple, entre los cuales destacan la

pérdida de control inhibitorio, con reacciones inmediatas e incluso inadecuadas a estímulos externos. Este hecho puede propiciar agresividad verbal, con importantes consecuencias en las relaciones afectivas y sociales. Actualmente se considera que existe una relación etiológica común entre las lesiones frontales, el deterioro de ciertas funciones ejecutivas y los cambios conductuales y afectivos (euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, etc.) que presentan algunos pacientes (Arnett & Forn, 2007).

Al igual que el deterioro cognitivo, la depresión es muy frecuente en los sujetos con esclerosis múltiple, alterando negativamente el comportamiento en tareas cognitivas como las tareas aceleradas de atención/memoria de trabajo; y afectando aproximadamente un 47-54 por ciento de estos sujetos (Arnett, 2000; Arnett & Forn, 2007). Es así, como

la prevalencia de la sintomatología depresiva en los pacientes de EM es relativamente elevada cuando se compara con población afectada por enfermedades crónicas y neurológicas con similar incapacidad física. Aunque la naturaleza exacta de la relación entre la EM y la depresión se encuentra todavía por determinar y posiblemente implica diferentes mecanismos neuropsicobiológicos, las estrategias de afrontamiento podrían ser un factor crucial en esta asociación observada entre el deterioro cognitivo y la depresión. La sintomatología depresiva no es sólo un problema clínico en sí, sino que parece propiciar el absentismo laboral, disminuye la calidad de vida y reduce la adherencia al tratamiento de los pacientes de EM (Arnett & Forn, 2007).

El impacto de la sintomatología depresiva en el curso de la esclerosis múltiple puede ser muy negativo, no solo para la calidad de la vida de estos sujetos, sino también para el grado de la inhabilidad neurológica (Kern & Ziemssen, 2008).

Por lo tanto, más allá de mejorar el bienestar de las personas con EM, el tratamiento adecuado de la depresión puede conseguir que los pacientes sigan mejor su tratamiento con fármacos que modifican la evolución de la enfermedad y además, mejorar el funcionamiento cognitivo en algunos dominios (Arnett, 2000).

Sin embargo, es necesario considerar la diferencia entre alteraciones del estado de ánimo sin relevancia clínica, que pueden afectar igualmente a la población general, y un trastorno depresivo, puesto que algunas de las manifestaciones somáticas asociadas a la propia enfermedad o a su tratamiento (fatiga, trastornos del sueño), pueden confundirse fácilmente con síntomas depresivos (Sánchez, 2006).

Parece más probable que en la etiología de la depresión en la esclerosis múltiple interactúen múltiples factores (Sánchez, 2006), puesto que,

junto a la asociación de la EM con la alteración de determinados sistemas neurales o del sistema inmunológico, vinculados a la regulación emocional, actuarían otros componentes exógenos como el diagnóstico en sí mismo, la inseguridad ante el pronóstico, la incapacidad física y/o cognitiva, el deterioro en la calidad de vida, etc. (Sánchez, 2006).

Se han considerado además, otros factores en la etiología de la depresión en esclerosis múltiple, como pobres redes de apoyo social y las estrategias de afrontamiento enfocadas a la emoción; así como que, posiblemente esté asociada a un proceso inflamatorio en curso, pues las citoquinas pro-inflamatorias se asocian positivamente a los síntomas depresivos y las lesiones cerebrales en regiones frontales y el volumen reducido del lóbulo temporal se han asociado también positivamente a esta sintomatología (Kern & Ziemssen, 2008).

Junto con la sintomatología depresiva, la fatiga puede explicar las alteraciones más importantes para la calidad de la vida de los sujetos con esclerosis múltiple. Siendo esta última uno de los síntomas más incapacitantes en la enfermedad, representando la sensación subjetiva de cansancio o de falta de energía, que refiere la mayoría de sujetos durante la evolución de la esclerosis múltiple, pudiendo ser secundaria o no, a un esfuerzo realizado por el sujeto. La prevalencia de la fatiga en el curso de la enfermedad oscila entre 53-90 por ciento (Arnett & Forn, 2007; Kern & Ziemssen, 2008; Sánchez, 2006).

Las causas de la fatiga en la EM son controvertidas. Algunos estudios sugieren que la fatiga es un síntoma derivado de la etiología primaria de la enfermedad, aunque otros sugieren que es un efecto secundario a otros problemas que sufren los pacientes de EM (como la depresión o la dificultad para dormir). [... si se explica mediante] tres variables fundamentales: la gravedad de los síntomas, los problemas para dormir y la sintomatología depresiva, [se descartaría] la idea de que la fatiga se deba a una consecuencia directa de la enfermedad (Arnett & Forn, 2007).

Por otro lado, aparecen otros trastornos que si bien no resultan tan frecuentes como el deterioro cognitivo, la depresión y la fatiga, pueden ser significativos en el curso de la enfermedad cuando se presentan en comorbilidad. Así, se ha identificado que “la frecuencia del trastorno bipolar en la EM es más alta que en la población general y, aunque su prevalencia no se conoce bien, podría estar cercana al 13%” (Sánchez, 2006).

Igualmente, no se conoce muy bien cual es la prevalencia de la euforia en la esclerosis múltiple, sin embargo las tasas publicadas fluctúan entre 24-48 por ciento (Sánchez, 2006).

La variabilidad en las tasas de prevalencia se debe a la utilización de distintos métodos de evaluación, a la severidad de los síntomas, así como a la utilización del término euforia para describir varios tipos de trastornos emocionales, entre ellos el síndrome de incontinencia emocional. Algunos estudios han demostrado

que la euforia se asocia frecuentemente a discapacidad física grave, evolución de los síntomas de larga duración, EM progresiva crónica, trastorno cognitivo, desmielinización frontal y aumento de tamaño de los ventrículos. [...] Hoy día, se considera más como un cambio orgánico de la personalidad (síndrome frontal) que como un trastorno afectivo propiamente dicho (Sánchez, 2006).

La risa y el llanto patológicos constituyen un estado en el que los pacientes pueden reír o llorar por el más mínimo motivo, independientemente de su estado de ánimo. Estos síntomas que son angustiosos para los pacientes y pueden ser socialmente discapacitantes, son raros en la EM y generalmente se observan después de muchos años de establecerse la enfermedad y en pacientes con mayor deterioro neurológico. La prevalencia del síndrome de incontinencia emocional (una forma extrema de labilidad emocional) en pacientes con EM, se calcula que es de un 10% [...] y ha sido asociado con lesiones periventriculares en la protuberancia y tronco encefálico (Sánchez, 2006).

“Se cree que este síndrome se debe a la eliminación de la mielina en el tallo encefálico -el área del cerebro que controla la expresión facial y las emociones-, y generalmente se observa sólo en casos severos” (NINDS, 2002).

Igualmente son raros los episodios psicóticos en la enfermedad, aunque se han descrito episodios de corta duración, asociados a estados avanzados de la enfermedad y a lesiones ubicadas alrededor de las astas temporales de los ventrículos laterales (Sánchez, 2006).

La prevalencia de la ansiedad en la esclerosis múltiple se ha estimado en un 19-34 por ciento, asociándose su presencia con la actividad de la enfermedad y con la discapacidad neurológica (Sánchez, 2006).

1.3.4. Evolución clínica de la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple en todas sus formas sigue un curso variable e impredecible y se diferencian la exacerbación y la progresión, como dos marcadores clínicos distintivos de la enfermedad (Alarcón, 2004; Merck Sharp & Dohme de España, 2005; Mohr & Pelletier, 2006).

La exacerbación, brote o recaída, es un concepto clínico definido como el inicio o aumento repentino en un síntoma, que se resuelve completa o parcialmente sobre el curso de semanas o meses, y que probablemente comienza mucho antes de la aparición de muestras clínicas (Mohr & Pelletier, 2006); los brotes se caracterizan por la

aparición de síntomas o signos nuevos de disfunción neurológica, de duración superior a 24 horas, o el deterioro significativo de síntomas preexistentes que se habían estabilizado o permanecido ausentes durante 30 días. Habitualmente, el comienzo es subagudo y, tras un período estacionario, los síntomas suelen mejorar o desaparecer (remisión). El empeoramiento transitorio de los síntomas previos o de los signos residuales por el incremento de la temperatura, la fiebre o el estrés, no se considera brote (De Andrés, 2003)

La progresión por otro lado, “se define como un deterioro neurológico continuo de duración superior a seis meses, sin relación con los brotes” (De Andrés, 2003), caracterizada por el “empeoramiento constante en ausencia de exacerbaciones” (Mohr & Pelletier, 2006).

La enfermedad se clasifica en base a cuatro cursos clínicos y dos niveles de severidad, de la siguiente manera: Recurrente-Remitente, Recurrente Progresiva, Primaria Progresiva y Secundaria Progresiva, estas formas pueden ser a su vez benignas o malignas (Alarcón, 2004; Merck Sharp & Dohme de España, 2005; Mohr & Pelletier, 2006).

En el modo maligno de la enfermedad se da un deterioro rápido y continuo con “un rápido desarrollo de discapacidad significativa en un tiempo relativamente corto a partir del inicio” (Alarcón, 2004), que puede llevar incluso a la muerte poco después del inicio de la enfermedad; mientras en el modo benigno, que ocurre en aproximadamente el 20 por ciento de los sujetos con esclerosis múltiple, los síntomas presentan poca o ninguna progresión después del brote inicial, permaneciendo los sujetos, totalmente funcionales neurológicamente aunque pasen años desde el inicio (Alarcón, 2004; NINDS, 2002).

“La edad de comienzo (por encima de 40 años), los síntomas motores y cognitivos, los síntomas polirregionales, el número de brotes y las secuelas tras los brotes al inicio de la enfermedad, son factores de mal pronóstico a largo plazo” (De Andrés, 2003).

La forma Recurrente-Remitente es la más común, presentándose en el 80-85 por ciento de los sujetos con esclerosis múltiple, se caracteriza por la presencia de una serie de brotes seguidos, con recuperación posterior total o parcial, sin progresión de la enfermedad en el espacio entre brotes, es decir, la enfermedad permanece estable entre los brotes, sólo para volver después del periodo de estabilidad. La forma Recurrente-Progresiva se caracteriza por recaídas desde el inicio, y por periodos de progresión de la enfermedad entre cada brote, así, la enfermedad sigue una trayectoria progresiva marcada por brotes agudos sin mejoría y se presenta en una pequeña proporción de los sujetos con esclerosis múltiple. La forma Primaria-Progresiva se presenta en el 10 por ciento de los casos siguiendo un curso gradualmente progresivo desde el comienzo, pudiendo haber disminuciones clínicas paulatina sin remisiones claras, y una nivelación temporal con pequeño alivio de la sintomatología. La forma Secundaria-Progresiva, se da después de 10 o 15 años aproximadamente, en alrededor de un 50-60 por ciento de los sujetos con forma Recurrente-Remitente, continuando con una disfunción neurológica progresiva de forma gradual, a la cual pueden sumarse o no nuevos brotes (De Andrés, 2003; NINDS, 2002; Zuñil, 2008).

1.3.5. Prevalencia en esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es la enfermedad autoinmune desmielinizante más común, alcanzando una prevalencia alta de 50-120 casos cada 100.000 habitantes, en áreas de frecuente aparición como los países del norte de Europa, Canadá, Rusia, Israel, Estados Unidos, Nueva Zelanda y el sur de Australia; y una prevalencia baja de 5 casos cada

100.000 habitantes en geografías cercanas a la línea del ecuador, Latinoamérica, Asia y el África subsahariana (Sánchez, 2000a; Zuil, 2008).

Así, la esclerosis múltiple tiene un definitivo patrón latitudinal, siendo menos frecuente en las regiones tropicales (Sánchez, 2000a; 2000b), y “mucho más prevalente en el Hemisferio Norte a partir del Trópico de Cáncer y en el Hemisferio Sur por debajo del Trópico de Capricornio” (Sánchez, 2000b). En América se ha reportado una frecuencia de 35,5 casos cada 100.000 habitantes por debajo del paralelo 37 y 68,8 casos cada 100.000 habitantes por encima del paralelo 37 (Sánchez, 2000b).

“En Latinoamérica, particularmente, existen algunos estudios de prevalencia que evidencian dichos fenómenos” (Sánchez, 2000a). En Colombia se estima que la prevalencia oscila entre 1,48 y 4,98 casos cada 100.000 habitantes, ubicándolo entre los países de baja prevalencia (Pradilla & León-Sarmiento, 2007; Sánchez, 2000a).

1.3.6. Etiología de la esclerosis múltiple

1.3.6.1. Factores ambientales y genéticos

La esclerosis múltiple es una enfermedad de etiología desconocida y origen multifactorial. Entre las hipótesis sobre el origen de la enfermedad, es considerada como una respuesta del sistema inmunológico ante una infección, la cual provoca una respuesta contra el propio cuerpo, más específicamente contra las vainas de mielina en el sistema nervioso central. Entre estas hipótesis, parece haber consenso en que la esclerosis múltiple presenta un componente genético, al ser entre 10 y 50 veces mayor en familias que en la población general (Zuil, 2008).

La comparación entre las altas tasas de concordancia de los familiares con la de la población general, evidencia que la predisposición genética es un factor dominante en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. Por otro lado, una menor tasa de concordancia en familiares que en gemelos monocigotos, sugiere la presencia de múltiples genes en la predisposición genética para estas enfermedades. Esta predisposición genética no es suficiente para atribuir a las enfermedades autoinmunes un origen puramente genético. Así, son el resultado de la compleja interacción entre factores ambientales y múltiples genes, constituyéndose en enfermedades complejas, con herencia multifactorial, en las cuales la correlación entre parientes consanguíneos requiere lo atribuible a diferencias genéticas y lo originado por diferencias en exposición a factores ambientales (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Parece ser entonces, que el factor hereditario desempeña cierto papel en la etiología de la esclerosis múltiple. Así, se ha observado en estudios con gemelos, que existe mayor concordancia en gemelos monocigotos (25-40 por ciento) que en dicigotos (cinco por ciento); siendo mayor la frecuencia de aparición de la enfermedad en gemelos monocigotos, que en gemelos dicigóticos. Estos datos se sustentan, en la susceptibilidad genética a la enfermedad están involucrados múltiples marcadores (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; NINDS, 2002; Zuil, 2008).

El hecho de que los gemelos idénticos contraigan la esclerosis múltiple a una tasa significativamente más baja del 100 por ciento indica que la enfermedad no es totalmente controlada por factores genéticos. Parte de este efecto (pero definitivamente no todo) puede deberse a que ambos estuvieron expuestos a algo en el medio ambiente, o al hecho de que algunas personas con lesiones de esclerosis múltiple permanecen esencialmente asintomáticas durante toda la vida (NINDS, 2002).

En estudios con familias, se menciona que alrededor del cinco por ciento de los sujetos con esclerosis múltiple tienen un familiar de primer grado (padres, hijos y hermanos) también con la enfermedad, o con una probabilidad de uno a tres por ciento de desarrollarla, y que el 15 por ciento tienen algún familiar con esclerosis múltiple. Así, se sabe que un familiar cercano de una persona con esclerosis múltiple tiene un riesgo más alto de desarrollar esta enfermedad u otra enfermedad autoinmune, y cuanto mayor similitud genética tengan, más alto será el riesgo. Esto se ve reforzado por el hecho de que los hijos adoptados de personas con esclerosis múltiple, tienen el mismo riesgo de padecer la enfermedad que el resto de la población general, cuyo valor es inferior a una décima del uno por ciento (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Merck Sharp & Dohme de España, 2005; MSIF, 2006; NINDS, 2002; Zuil, 2008)

En los estudios con gemelos se han encontrado varios gemelos monocigotos discordantes, indicando que los factores ambientales (no genéticos), son también piezas claves en la etiología de la enfermedad; de hecho, pareciera tener más importancia el clima en que un sujeto ha vivido sus primeros años, que en el que pasa en los años posteriores a la pubertad (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; Merck Sharp & Dohme de España, 2005), ya que

la enfermedad se manifiesta en 1 de cada 2 000 individuos que pasan la primera década de su vida en climas templados, pero solamente en 1 de cada 10 000 de los nacidos en los trópicos. La esclerosis múltiple casi nunca ocurre en personas que han pasado los primeros años de su vida cerca del Ecuador (Merck Sharp & Dohme de España, 2005).

Esto es corroborado con algunos estudios que indican

que una persona que se traslada de una zona de alto riesgo (templada) a una zona de bajo riesgo (tropical) antes de la edad de 15 años tiende a adoptar el riesgo (en este caso, bajo) de la nueva zona y viceversa. Otros estudios indican que las personas que se trasladan del lugar después de la edad de 15 años mantienen el riesgo de la zona en la que crecieron (NINDS, 2002).

Estos resultados indican que un factor ambiental tiene un papel de peso en la causa de la esclerosis múltiple. Es posible que, en la edad de la pubertad o inmediatamente después de ella, los pacientes contraigan una infección con un periodo largo de latencia. O, a la inversa, las personas en algunas zonas pueden entrar en contacto con un agente protector desconocido durante la época anterior a la pubertad. Otros estudios indican que el elemento geográfico o climático desconocido puede ser en realidad simplemente una cuestión de predilección genética y reflejar factores de susceptibilidad racial y étnica (NINDS, 2002).

Las indicaciones que apuntan, a que en la susceptibilidad de la esclerosis múltiple entra en juego más de un gen, se deben a los estudios con familias, en las cuales más de un miembro padece la enfermedad. En diversas investigaciones se ha encontrado que las personas con esclerosis múltiple heredan regiones particulares en genes individuales, con mayor frecuencia que la población general. Y al ser una enfermedad producida por una posible alteración del sistema inmunitario, en la cual linfocitos T, macrófagos y anticuerpos atacan la sustancia blanca del sistema nervioso central, se ha dado mayor relevancia a la influencia de los genes responsables de la respuesta inmune (MSIF, 2006; NINDS, 2002; Sánchez, 2000b; Zuil, 2008).

Entre estos, el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el brazo corto del cromosoma 6, se señala como una pieza clave en las reacciones inmunológicas a los antígenos proteicos, cuyo funcionamiento incorrecto produciría respuestas autoinmunes. En el complejo mayor de histocompatibilidad se ha mostrado particular interés por la región del antígeno de leucocitos humanos (HLA), proteínas genéticamente determinadas que influyen en el sistema inmunológico y se encuentran en la superficie de todas las células corporales, donde actúan como señales para confirmar que la célula es parte del cuerpo y que no debe ser atacada. Se han encontrado hasta 150 alelos para algunos de sus loci, y en sujetos con esclerosis múltiple parecen haber una frecuencia significativamente alta de HLA-a3, HLA-b7 y HLA-DW2 (MSIF, 2006; NINDS, 2002; Sánchez, 2000b; Zuil, 2008).

Los genes del sistema antígeno de leucocitos humanos han sido confirmados en repetidas ocasiones como marcadores genéticos de la predisposición genética a padecer la esclerosis múltiple; se ha observado que, alrededor de un 60 por ciento de personas con esclerosis múltiple, en una población de alta prevalencia, presenta el mismo tipo de genes HLA, mientras que en la población general solo se encuentra en el 20 por ciento (MSIF, 2006; Sánchez, 2006). Este es un sistema genético complejo, formado por una agrupación de genes cuyos productos “son antígenos glicoprotéicos que se encuentran en las membranas de las células y determinan la especificidad del reconocimiento antigénico por parte de los linfocitos T” (Sánchez, 2006).

“En general, se asume que la contribución de los genes del sistema HLA a la susceptibilidad de padecer esclerosis múltiple es sólo parcial, pues la presencia de estos genes no es suficiente ni indispensable para padecer esclerosis múltiple” (Sánchez, 2006), pudiendo por ejemplo, el curso crónico de la enfermedad, ser mediador entre este sistema y la esclerosis múltiple (Sánchez, 2006).

Además del sistema antígeno de leucocitos humanos, la esclerosis múltiple se ha asociado a diversos factores genéticos, entre los cuales están el antígeno cuatro, asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4 ó CD152), el cual actúa como un importante regulador negativo de las células T, inhibiendo la transcripción de IL-2 y la progresión del ciclo celular. En sujetos con la enfermedad se ha observado una evidente elevación de IL-1b en lesiones del sistema nervioso central y una disminución en la producción del IL-1RA. Si bien el TNF- α es considerado citopatogénico, siendo implicado en la esclerosis múltiple por participar en procesos de inflamación y autoinmunidad, esta citoquina tiene efectos anti-inflamatorios y neuroprotectores en enfermedades desmielinizantes y

particularmente el alelo TNF2 (A) ha sido señalado ser protector para la esclerosis múltiple (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Del mismo modo, se ha encontrado correlación de niveles elevados de IL-10 con la remisión de la enfermedad, y asociación del alelo A5 de la IL-6 con el curso de la misma, al ser significativamente más frecuente en sujetos con inicio temprano de la enfermedad; igualmente se asoció a sujetos portadores de los alelos A8 y A9 con alteraciones en el curso e inicio de la enfermedad (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

En sujetos con esclerosis múltiple existe una respuesta predominante de linfocitos T y presencia de autoanticuerpos contra la Glicoproteína Oligodendrocítica de la Mielina (MOG), una proteína integral de membrana, específica del sistema nervioso central, que se expresa principalmente en el exterior de la mielina laminar y en la superficie de los oligodendrocitos (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005); “su función biológica se ha asociado con el proceso terminal de mielinización” (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005) y podría hacer parte de la cadena que mantiene la compactación de la mielina, estabilizando los microtúbulos oligodendrocíticos (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

La Glicoproteína Asociada a la Mielina (MAG) es una proteína mayor de la mielina perteneciente a un subgrupo específico de inmunoglobulinas, encargada de mantener el contacto entre las células formadoras de mielina y las fibras nerviosas; está ausente en las regiones más externas de las placas activas. Su pérdida es proporcionalmente mayor, que para otras proteínas de la mielina, constituyendo un hallazgo temprano en la inmunopatogénesis de la desmielinización en esclerosis múltiple. Igualmente, se ha propuesto la Proteína Básica de la Mielina (MBP) como un mecanismo fisiopatológico que lleva a la desmielinización en esclerosis múltiple (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

La Fas/APO-1 es una proteína de transmembrana, cuyo gen se localiza en la región 10q23 cromosómica, y también ha sido asociada a la esclerosis múltiple; esta proteína ha sido implicada en la apoptosis, desempeñando un papel esencial en la función y regulación del sistema inmune. El óxido nítrico (NO) “se asocia con daño tisular y síntomas neurológicos como consecuencia de la muerte de oligodendrocitos y destrucción del axón” (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005); “interviene en el efecto excitatorio del glutamato en el cerebro y es sobreexpresado por células de la glía activada en procesos inflamatorios” (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005) ligados a la esclerosis múltiple.

La Apolipoproteína E (ApoE) se asocia con la regeneración axonal y de mielina, luego de las lesiones en el tejido nervioso central; y al haberse observado en sujetos con esclerosis múltiple una disminución en las concentraciones de ApoE en el líquido cefalorraquídeo, se ha propuesto que la disminución intratecal de su síntesis, está asociada con exacerbaciones de la enfermedad (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

1.3.6.2. Factores hormonales

La mayoría de las enfermedades autoinmunes se dan con mayor frecuencia en mujeres, al activarse o presentarse en fases de estrés o durante períodos particulares de cambios de actividad del eje hipófiso-gonadal, como la pubertad, la menstruación, el embarazo o el postparto. Podría ser, que en esa susceptibilidad mayor de las mujeres a desarrollar enfermedades autoinmunes, la cual sucede especialmente durante la edad fértil (20 a 40 años), haya una responsabilidad de las hormonas sexuales o los genes ligados con el sexo (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005; De Andrés, 2008), además, porque “cuando la enfermedad debuta entre los 45-50 años, que coincide con la edad de la menopausia natural -situación en la que declinan los niveles de estrógenos-, la incidencia se iguala en ambos sexos” (De Andrés, 2003).

Estas situaciones se asocian con cambios en la síntesis y liberación hormonal, más específicamente de CRH, ACTH, cortisol, LHRH, LH, esteroides sexuales, PRL, entre otras, sugiriendo asimismo una anormalidad propia de los ejes que intervienen en la respuesta de estrés (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Existe un papel inmunomodulador de las hormonas en la esclerosis múltiple, así, parece ser que el embarazo está asociado a una situación de inmunosupresión de las respuestas humorales y celulares, mientras que, durante el periodo premenstrual en cambio, pueden ocurrir las exacerbaciones clínicas de la enfermedad (De Andrés, 2008).

Durante el embarazo se encuentran elevados los niveles de corticoides, de estradiol, de testosterona y de progesterona, además de otros cambios inmunológicos. Se ha observado, que durante el embarazo, la actividad clínica y la actividad en la RM [Resonancia Magnética] son menores, y que después del parto la enfermedad vuelve a su actividad previa. Los datos experimentales y clínicos sugieren que las hormonas sexuales podrían tener acciones antioxidantes, antiinflamatorias y neurotróficas (De Andrés, 2003).

Durante el embarazo, en el plasma y el líquido amniótico, están presentes un buen número de sustancias específicas con gran capacidad inmunomoduladora (De Andrés, 2008), dándose una

disminución de la respuesta linfocitaria y desviación de citoquinas de Th1 a Th2. También hay cambios séricos de diferentes hormonas, gonadotrofina coriónica, cortisol, testosterona, estrógenos, calcitriol y progestágenos que pueden influir en la inmunomodulación. La progesterona a los niveles del embarazo bloquea la citotoxicidad de las NK. El calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamina D3) forma hormonal de la vitamina D, aumentada durante el embarazo, la cual suprime la activación linfocitaria y la producción de citoquinas. También se ha atribuido al efecto inmunosupresor a la melatonina que aumenta durante el embarazo (De Andrés, 2008).

Mientras que “durante el periodo premenstrual, se producen caídas bruscas de los niveles circulantes de progesterona y estradiol” (De Andrés, 2008).

La excitabilidad cortical puede variar en relación al ciclo menstrual, y parece que hormonas como los estrógenos y la progesterona, y sus metabolitos, pueden modificarla a

través de sus efectos sobre canales iónicos. De esta manera, la progesterona actúa sobre el sistema nervioso afectando la expresión de determinadas proteínas, como la promoción de síntesis de un precursor de la β -endorfina en el núcleo ventromedial del hipotálamo y el aumento de señales GABA, un neurotransmisor inhibitorio, para unirse a sus receptores, reduciendo la excitabilidad neuronal, ejerciendo sobre la conducta efectos similares a los de las drogas ansiolíticas. Contrario a esto, el estradiol tiende a incrementar la excitabilidad neuronal, al potenciar el efecto del receptor del glutamato. Las fluctuaciones en los niveles de estos esteroides neuroactivos podrían explicar la forma heterogénea y cambiante en que se presentan los síntomas en la esclerosis múltiple (De Andrés, 2008).

Entre los posibles efectos inmunomoduladores de estas hormonas, cabe anotar que la expresión de progesterona es regulada por los estrógenos, y que tiene receptores en los oligodendrocitos de la corteza cerebral, el hipotálamo y la hipófisis, dándole un papel en los procesos de remielinización. La presencia elevada de progesterona, como sucede en el embarazo, puede incrementar la capacidad de los linfocitos T CD4+ para producir citoquinas de tipo Th2 anti-inflamatorias (De Andrés, 2008).

En el timo también se han encontrado receptores de progesterona. El timo es un órgano linfóide central en el que las células T precursoras procedentes de la médula ósea sufren diferenciación, y éstas eventualmente emigran hacia los órganos linfoides periféricos. Esta diferenciación ocurre en el contexto del micro ambiente tímico. Por ello cabe pensar en la importancia que diferentes hormonas y neuropéptidos pueden tener sobre diversas funciones inmunes tales como la expresión de moléculas CMH o el repertorio de células (De Andrés, 2008).

Por otro lado, se han encontrado receptores para estrógenos en la amígdala, el hipocampo, la corteza cerebral, el locus cerúleus, los núcleos dorsales del rafe y el cerebelo. Sus efectos sobre sistemas neurotransmisores (serotoninérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y noradrenérgicos), podrían estar relacionados con la alteración de diversas funciones del sistema nervioso, como estados afectivos, trastornos del movimiento y trastornos de la función cognitiva. La secreción de estrógenos (estradiol, estriol, estrona) presenta una respuesta dosis-dependiente, así, durante el embarazo, los niveles de estrógenos son altos, promoviendo la secreción de IL-10, interleuquina anti-inflamatoria, mientras que durante el período menstrual los niveles bajos de estrógenos inducen la secreción de citoquinas pro-inflamatorias como el IFN- γ . (De Andrés, 2008).

Los estrógenos y la progesterona induce secreción de interleuquinas anti-inflamatorias (IL-10 e IL-4 respectivamente) y la dexametasona, una hormona producida por las glándulas suprarrenales, con actividad anti-inflamatoria y escasa acción mineralcorticoide, induce la secreción del factor transformador de crecimiento- β (TGF- β), e inhibe la secreción de IFN- γ y TNF- α y β . Es decir todas ellas, a niveles elevados como ocurre en el embarazo, promueven citoquinas anti-inflamatorias, sin embargo, durante el ciclo menstrual en sujetos con esclerosis múltiple, los niveles elevados de estradiol y bajos en progesterona generan un número significativamente mayor de lesiones activas, que cuando los niveles de ambas hormonas son bajos (De Andrés, 2008).

Por otro lado, la prolactina (PRL) es un inmunomodulador que induce alteración en la inmunidad humoral y celular y se encuentra aumentada en el 50 por ciento de los sujetos con esclerosis múltiple. Esta hormona puede ser producida por linfocitos y sus receptores

son expresados por células NK, linfocitos de los órganos linfoides primarios y secundarios, y células del microambiente; modula muchas señales de estrés y parece reducir los efectos inmunosupresores de los corticoides cuando están elevados. Su aumento fisiológico está asociado con la disminución de NK en mujeres embarazadas (De Andrés, 2008; Eiguchi & Soneira, 2002).

La hormona melanocito estimulante (MSH) inhibe la producción y acción de citoquinas pro-inflamatorias y quimioquinas (por ejemplo IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8), inhibe la síntesis de óxido nítrico y neopterin [compuesto derivado del ATP] en macrófagos, inhibe la migración de neutrófilos y la síntesis de PG [peptidoglicano] en fibroblastos e incrementa la producción de IL-10 en monocitos (Eiguchi & Soneira, 2002).

“La hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) sintetizada en hipotálamo y otros sitios es capaz de estimular la blastogénesis de linfocitos en sujetos sanos, pero tiene un efecto inhibitor sobre la actividad NK, la quimiotaxis y migración de los leucocitos” (Eiguchi & Soneira, 2002). Por su parte la hormona del crecimiento (GH), puede ser sintetizada por células epiteliales del timo y regular distintos parámetros implicados en la migración y diferenciación de linfocitos T (Eiguchi & Soneira, 2002).

Los efectos de las hormonas y los neurotransmisores, contribuyen con la respuesta inmune, y dependen de la actividad, el reposo o el estado de respuesta de las células inmunológicas en el momento en que las moléculas son liberadas (De Andrés, 2008).

1.3.7. Interacción neuro-inmuno-endocrina en la esclerosis múltiple

La comunicación bidireccional del sistema neuro-inmuno-endocrino, se evidencia en las respuestas inflamatorias/autoinmunes y bajo condiciones de estrés. Cuando la respuesta inflamatoria del organismo es inducida por agentes infecciosos, autoantígenos o traumatismos, se da una compleja interacción entre sistemas. Las células del sistema inmune sintetizan y expresan receptores para hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores, y las células del sistema neuroendocrino (astrocitos, células gliales, células hipofisiarias) sintetizan y expresan receptores para citoquinas (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

El sistema neuro-inmuno-endocrino está involucrado en las respuestas integradas de defensa, y en la homeostasis del organismo, a través de respuestas inmediatas y de mantenimiento. Las respuestas inmediatas son coordinadas por el hipotálamo principalmente, e inducidas por lo general ante respuestas de estrés (psicofísico o inmunológico). En estas se ven implicados el eje HHA y el gonadal y pueden llevar a respuestas inflamatorias e inmunes. Las respuestas de mantenimiento por otro lado, examinan y reparan los daños en colaboración con otros sistemas del organismo (De Andrés, 2008).

Para responder de esta manera,

ambos sistemas nervioso e inmune aprenden y recuerdan. La información procedente de estímulos de fuera o dentro del organismo convergen dentro del SNC mediante receptores u órganos especializados, y mediante el procesamiento de dicha información el sistema nervioso aprende, anticipa y planifica. De manera análoga el sistema inmune procesa información aprende y la recuerda [generando] “células memoria” fenotipo (CD45RO+) y así nos defiende contra diversos agentes peligrosos, tales como agentes infecciosos, células extrañas o moléculas (De Andrés, 2008).

Tras una lesión primaria en el sistema nervioso central, pueden ocurrir degeneraciones secundarias de estructuras relacionadas anatómicamente o funcionalmente en sitios alejados a la lesión. En la esclerosis múltiple se presentan brotes inflamatorios agudos intermitentes y crónicos, que llevan a la neurodegeneración (De Andrés, 2008).

Las secuelas del brote o la progresión clínica se deben a la lesión crítica de un cierto número de axones implicados en una determinada función. El grado de lesión axonal es mayor en los pacientes con mayor número de brotes. La degeneración axonal también podrá ser secundaria a la desmielinización crónica. La pérdida de mielina, además de alterar la interacción trófica axón-mielina, dejaría al axón más vulnerable ante la acción de otros factores potencialmente tóxicos. Esta degeneración axonal progresiva, secundaria a la desmielinización, varía de unos enfermos a otros, y oscila entre 5 y 30 años (media: 11 años). Se cree que influyen la edad, la susceptibilidad genética y el grado o gravedad de las lesiones subyacentes (De Andrés, 2003)

El sistema nervioso contribuye en los procesos de regeneración y neuroprotección, adoptando actitudes como la conducta de enfermedad, reposo, ejercicio o precaución. Y el sistema inmune contribuye a través de “las respuestas de reconocimiento antigénico, [que] mediante las citoquinas y otras moléculas producidas por las células inmunes participa en la regulación de la angiogénesis, la formación de tejido conjuntivo, en la apoptosis, en la fagocitosis y regeneración tisular” (De Andrés, 2008).

Entre los mecanismos que usa el sistema inmune para detener la degeneración y reparar las lesiones, se observa “que las células T activadas tras atravesar la barrera hemato-encefálica, se acumulan en el lugar de la lesión, y que tras reconocer al antígeno pueden segregar factores de crecimiento en el ambiente, que resultan ser críticos en la contribución de los mecanismos reparadores” (De Andrés, 2008); al igual que las células inmunes secretan “citoquinas [en el lugar de la lesión] capaces de producir un bloqueo funcional transitorio en la conducción del axón (NO), lo cual da lugar a una reducción de las necesidades metabólicas en el resto de las fibras nerviosas [...] y por] inmunoglobulinas secretadas por las células B, [que] podrían limitar el daño o promover la remielinización” (De Andrés, 2008).

En la esclerosis múltiple, la interacción del sistema neuro-inmuno-endocrino es compleja y puede ocurrir a distintos niveles. Las células del sistema pueden expresar receptores de citoquinas, hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos, pudiendo las células linfoides y accesorias unirse a diferentes hormonas como glucocorticoides, prolactina, estradiol, testosterona, agentes β -adrenérgicos, acetilcolina, endorfinas, sustancia P, entre otras. Aunque, no todos los tipos de células inmunes expresan igual

número de receptores y su papel frente a un determinado agente neuroendocrino puede cambiar durante la activación celular (De Andrés, 2008).

En el tejido linfoide, endocrino y neural coexisten productos inmunes y neuroendocrinos; y los mediadores neuro-inmuno-endocrinos pueden afectarse mutuamente. Así, los órganos linfoides son inervados por el SNA haciendo que las células inmunes estén expuestas a diversos agentes (hormonales, neurotransmisores y neuropéptidos), en condiciones fisiológicas, y puedan expresar diversas péptidos y hormonas (ACTH, β -endorfinas, prolactina, hormona del crecimiento). Igualmente las glándulas (hipotálamo, hipófisis, gonadales) endocrinas expresan y secretan citoquinas al igual que células del sistema nervioso como los astrocitos, las células de la microglía y algunas neuronas (De Andrés, 2008).

Se ha observado cómo las hormonas pueden inducir respuestas inhibitorias o de estimulación del sistema inmune (De Andrés, 2008). “En general los GC, andrógenos, progesterona y ACTH deprimen la respuesta inmune, mientras que la hormona de crecimiento, la prolactina, la T4 y la insulina la aumentan” (De Andrés, 2008) y pueden estar condicionadas por el género. El sistema nervioso va monitoreando el medio externo y interno, controlando las señales endocrinas, de los músculos y del sistema motor a través del contacto de las fibras nerviosas con células o tejidos inmunológicos y de las citoquinas y hormonas circulantes (De Andrés, 2008).

Las células inmunes son probablemente a excepción de las neuronas las células que están mas expuestas a diversas señales del medio interno y externo. Las células inmunes durante la repuesta inmune, activación, migración, proliferación, fagocitosis, etc. son altamente dependientes de nutrientes y factores de crecimiento. La presencia de receptores hormonales en las células inmunes para glucocorticoides, hormonas gonadales, etc. hace que se puedan influir en la secreción de citoquinas bajo su estímulo, o en la regulación de secreción de anticuerpos (De Andrés, 2008).

Cuando todas estas respuestas fallan se produce la enfermedad (De Andrés, 2008). “El sistema inmune desregulado ya no previene que las células T auto reactivas dirigidas en contra de los antígenos de mielina se convierten en activas, entrando en el SNC, y actuando como mediadoras en el daño asociado con la enfermedad” (Alarcón, 2004).

La esclerosis múltiple se inicia probablemente a nivel sistémico, con la infiltración de linfocitos T y macrófagos en el sistema nervioso central, provocando una inflamación que afecta

la mielina, eventualmente a los oligodendrocitos, activa los astrocitos y puede dañar los axones. La severidad de los cambios tisulares en la placa debe estar condicionada por la proporcionalidad Th1-Th2 y el patrón de activación de los macrófagos, explicando esto la variedad de placas necrotizantes, edematosas y desmielinizantes (Alarcón, 2004).

En la patogénesis de la esclerosis múltiple existen datos que apuntan a la activación de la inmunidad humoral (De Andrés, 2003), así se observa que

la disfunción inmune se puede detectar localmente en el SNC y LCR y sistemáticamente en la circulación periférica. Las Células T activadas y tanto Astroцитos como Macrófagos expresando moléculas HLA clase II están presentes en mayores concentraciones en todo el SNC y en la circulación periférica en personas con EM activa [...] Se ha postulado que las expresiones HLA en la superficie de astroцитos y macrófagos activa las células T colaboradoras y disminuye la función de las células T supresoras; se cree que las células T colaboradoras activadas no solo activan a los macrófagos para atacar la mielina sino que también excretan citoquinas que estimulan a las células B para sintetizar Inmunoglobulina G (IgG), que actúa como mediador en la desmielinización (Alarcón, 2004).

Asimismo, se observan altos niveles en el líquido cefalorraquídeo de quimioquinas como CCL3, CXCL10, CXCL9 y CCL5, y en el parénquima cerebral presencia de otras quimioquinas como CCL. Los receptores para estas quimioquinas están presentes en los leucocitos del líquido cefalorraquídeo, y en los leucocitos infiltrados en el parénquima cerebral (Anaya, Shoenfeld, Correa, García-Carrasco & Cervera, 2005).

Entre las células inflamatorias observadas en el líquido cefalorraquídeo de sujetos con esclerosis múltiple, se destacan los linfocitos T, habiendo también existencias de células plasmáticas, macrófagos y leucocitos polimorfonucleados. Aunque lo más característico en el líquido cefalorraquídeo de estos sujetos es un aumento IgG principalmente (Alarcón, 2004).

El aumento en IgG no se puede explicar por el número de células plasmáticas en LCR y se ha propuesto que la mayor fuente de IgG proviene de las células plasmáticas en las lesiones. Las bandas oligoclonales en las cuales se fracciona la IgG cuando se somete a electroforesis o migración eléctrica, son más numerosas en pacientes que han sufrido EM por más tiempo [lo cual] ha sugerido que las numerosas bandas oligoclonales y los altos niveles de IgG están asociados con un estadio de enfermedad severa (Alarcón, 2004).

Estos cambios en los patrones neuroinmunoendocrinos acompañan también las respuestas de estrés emocional, físico, ambiental, inmunológico. Así, se ha observado que el incremento de conflictos y los cambios bruscos en la rutina, aunque no se relacionan con progresión clínica, se siguen de nuevas lesiones que captan gadolinio (Gd+) en el sistema nervioso, el cual es producido por la rotura, generada por la inflamación, de la barrera hemato-encefálica. De igual modo, la perturbación de los ritmos circadianos, por alteraciones del sueño o de la oscilación horaria, controlados por el hipotálamo, debido a lesiones propias de la esclerosis múltiple o a cambios de estilos de vida, también afectan las respuestas inmunológicas (De Andrés, 2008).

1.3.8. El estrés en la esclerosis múltiple

En la respuesta al estrés hay una participación sistémica que incluye al sistema nervioso central, al sistema límbico (hipocampo, tálamo, septum, amígdala), al eje HHA, al sistema nervioso autónomo y órganos linfoides (bazo, ganglios linfáticos, glándulas adrenales, timo), entre otros (De Andrés, 2008), haciendo que ocurra:

1) secreción por el sistema nervioso simpático de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), 2) liberación por el hipotálamo de CRH en la circulación portal que induce secreción de ACTH por la hipófisis, 3) disminución de secreción de gonadotrofinas hipofisarias y 4) secreción por la hipófisis de PRL, AVP y glucagón en el páncreas, 5) aumento de secreción de GC y disminución de esteroides gonadales (De Andrés, 2008)

Tanto los eventos vitales estresantes como el estrés inmune o inflamatorio, tienen un efecto sobre el eje HHA, ya que pueden dar lugar a la producción hipotalámica de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de vasopresina-arginina (AVP). La CRH estimula la glándula hipófisis para producir la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), efecto que es realizado por la AVP. La ACTH estimula la corteza suprarrenal para producir cortisol, ejerciendo un efecto inhibitorio sobre la producción hipotalámica de CRH. Así, el efecto inhibitorio del cortisol hace que el eje HHA sea un sistema autorregulador. Sin embargo, cuando el estrés es crónico, se desequilibran estos mecanismos de regulación, dando lugar a altos niveles de cortisol y alterando el número y/o función de receptores para glucocorticoides en el hipotálamo, mediante un cambio de secreción de CRH a secreción de AVP, que es menos sensible a la regulación de glucocorticoides (Kern & Ziemssen, 2008; Mohr & Pelletier, 2006).

La inflamación entonces, puede activar el eje de HHA. Las citoquinas pro-inflamatorias IL-6, IL-1 y TNF- α estimulan la secreción de CRH y AVP en el hipotálamo, mientras que otras citoquinas pro-inflamatorias como el IFN- γ pueden participar indirectamente estimulando la producción de las citoquinas que actúan sobre el eje HHA. La activación de este eje conduce a la liberación creciente de cortisol, que, debido a la presencia de receptores para glucocorticoides en las células y el tejido fino implicado en la respuesta inmune, todos los componentes en esta respuesta pueden modularse mediante esta hormona, incluyendo el tráfico y la función de los leucocitos, la producción de citoquinas y otros mediadores de la inflamación, y la inhibición de los efectos de mediadores inmunes en los tejidos y órganos blanco (Kern & Ziemssen, 2008; Mohr & Pelletier, 2006).

Este sistema permite al organismo ajustarse a los cambios producidos por la inflamación, aumentando o disminuyendo la salida de glucocorticoides anti-inflamatorios, de acuerdo a sus necesidades. De hecho, debido a sus potentes acciones anti-inflamatorias, los glucocorticoides son empleados en el tratamiento de desordenes inflamatorios y en las exacerbaciones de la esclerosis múltiple (Kern & Ziemssen, 2008; Mohr & Pelletier, 2006).

La inflamación es mediada en parte por las citoquinas pro-inflamatorias secretadas por las células ayudadoras (Th), las cuales pueden diferenciarse en células Th1 y Th2. La IL-12 junto con el IFN- α y el IFN- γ , promueve la diferenciación en Th1, mientras que la IL-

4 favorece la expresión de Th2. Las células Th1, con un perfil predominante de citoquinas pro-inflamatorias (IL-2, TNF- β , IFN- γ), hacen parte de la inmunidad celular y están implicadas en el ataque contra patógenos intracelulares y células cancerosas, además, su dominación ha sido propuesta como un factor subyacente en la autoinmunidad. Por otro lado, el perfil de citoquinas de las células Th2 (IL-4, IL-10 e IL-13), promueven la inmunidad humoral, pareciendo estar implicadas en la defensa contra patógenos extracelulares y en la activación de la producción de anticuerpos, eosinófilos y células del mástil, mediada por los linfocitos B; su dominación se ha relacionado con desórdenes alérgicos (Kern & Ziemssen, 2008).

Estas células Th1 y Th2 parecen influenciarse recíprocamente en forma supresora. Es así, como citoquinas Th1 como el INF- γ promueven la inducción Th1 e impiden la diferenciación Th2; y citoquinas Th2 como la IL-4 e IL-10 promueven la inducción Th2 mientras inhiben la diferenciación de las clonas Th1. Los glucocorticoides median el equilibrio entre la inmunidad basada en Th1 y Th2 (Kern & Ziemssen, 2008).

De esta forma, los glucocorticoides parecen promover la inmunorrespuesta dependiente de Th2 mientras suprimen la inmunidad tipo Th1; al igual que suprimir las citoquinas pro-inflamatorias liberadas por monocitos/macrófagos (IL-1, TNF- α e INF- γ), y promover la secreción de agentes anti-inflamatorios que inhiben las células T (TGF- β). Los glucocorticoides entonces ejercen un efecto supresor de la inmunidad, y mientras, en forma aguda, su aumento parece ser adaptativo como en la distribución de leucocitos, la exposición crónica puede generar efectos adversos (Kern & Ziemssen, 2008).

Los glucocorticoides también parecen influir en el equilibrio entre la inmunidad basada en Th1 y Th2, inhibiendo la estimulación de citoquinas Th1 y promoviendo la inmunorrespuesta dominada por Th2; suprimiendo la producción de citoquinas pro-inflamatorias y promoviendo las anti-inflamatorias. Así por ejemplo, la IL-12 promueve la liberación de INF- γ e inhibe la síntesis de IL-4 por los linfocitos T; entonces, la inhibición mediada por glucocorticoides sobre la producción de IL-12 por los monocitos, reduce la liberación de INF- γ , favoreciendo la secreción de IL-4 (Kern & Ziemssen, 2008).

Es así, como la hiperreactividad del eje HHA en respuesta al estrés se ha asociado con la esclerosis múltiple generando una situación paradójica, puesto que, se esperaría que los eventos estresantes redujeran los riesgos de exacerbación, al elevarse los niveles de producción de cortisol, pero no es así, en cambio se incrementa el riesgo de inflamación y el aumento de los brotes (Mohr & Pelletier, 2006).

El impacto del estrés en la exacerbación de la esclerosis múltiple, depende del momento en que aparece el estresor. Es decir, que el inicio o final de la respuesta de estrés, puede ocurrir semanas o meses antes de que la exacerbación se manifieste clínicamente. Si el evento estresante ocurre antes de este marcador de actividad de la enfermedad, cualquier punto a lo largo de la evolución del estresor podría afectar potencialmente el proceso de la enfermedad incluyendo el inicio de la respuesta estresante, los cambios de agudo a crónico, el efecto del estresor y la activación aguda de las células del mástil (Mohr & Pelletier, 2006).

Es así, como la patogénesis, el desarrollo y la resolución de la exacerbación como tal, puede tardar varios meses. Esto se evidencia gracias a técnicas de neuroimagen como la imagen de transferencia magnética (TM), en la cual se aprecian cambios en la sustancia blanca, mucho antes de observarse la inflamación activa en marcadores tradicionales como lesiones de Gd+ MRI (Mohr & Pelletier, 2006).

El Gd+ MRI permite observar los periodos de actividad reciente de la enfermedad, al aplicar el gadolinio, el cual, normalmente no cruza la barrera hemato-encefálica, pero si lo hace cuando ésta ha sido interrumpida, proporcionando así, imágenes de la inflamación activa; mientras que la TM, permite comprender mejor la evolución de las lesiones individuales en esclerosis múltiple y el carácter generalizado de la enfermedad, al poder observarse la concentración de mielina en el parénquima cerebral, permitiendo encontrar un cociente de transferencia magnética anormalmente reducido en la sustancia blanca que aparentemente se encuentra normal (Gandulla & Sola, 2008; NINDS, 2002).

Una vez comienza la inflamación activa y la barrera hemato-encefálica es traspasada, comienza la producción de citoquinas anti-inflamatorias (IL-10) y funciones Th2. Si esta regulación inmune no resulta suficientemente efectiva en un breve período de tiempo, la exacerbación se manifiesta clínicamente. Posteriormente la inflamación activa en el sitio de la lesión mermará, dejando síntomas residuales que dependerán del daño que hayan sufrido la mielina y el axón como se observó en apartados anteriores (Mohr & Pelletier, 2006).

Las células del mástil son células efectoras multifuncionales de la respuesta inmune innata, que están distribuidas ampliamente en los tejidos finos del organismo, incluyendo el endotelio vascular cerebral. Estas células han sido encontradas en placas desmielinizantes de la esclerosis múltiple, particularmente alrededor de las vénulas y de los capilares, pudiendo estar implicadas en la exacerbación de la esclerosis múltiple, al facilitar la permeabilidad vascular y de la barrera hemato-encefálica (Mohr & Pelletier, 2006).

La actividad de las células del mástil puede ser accionada por el estrés, aumentando su número en diferentes regiones del cerebro, a través de la CRH, como mediadora principal de la activación de estas células en la respuesta de estrés. La CRH inmune facilita el rompimiento de la barrera hemato-encefálica, vía células del mástil, puesto que el incremento constante de CRH hipotalámica en la respuesta de estrés, puede incrementar la CRH inmune y la degranulación de las células del mástil, aumentando de esta forma la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, pudiendo dar lugar a la migración creciente de agentes inmunes inflamatorios hacia el sistema nervioso central. Esto podría reflejar los posibles mecanismos patógenos a través de los cuales la respuesta de estrés influencia el curso de la esclerosis múltiple (Kern & Ziemssen, 2008; Mohr & Pelletier, 2006).

Por otro lado, mientras que la mayoría de estudios indican claramente una asociación entre los acontecimientos vitales estresantes y la recaída en esclerosis múltiple, poco se sabe sobre cómo la experiencia estresante, los factores psicosociales aversivos o las emociones negativas se traducen en mecanismos patógenos en esta enfermedad, o como activadores de la progresión y la discapacidad en la misma. Sin embargo, se sabe que la traducción sucede muy probablemente, al activarse el eje HHA y el sistema nervioso

autónomo, a través de las vías nerviosas y humorales relacionadas (Kern & Ziemssen, 2008).

Charcot (1877) fue el primero en caracterizar la esclerosis múltiple y relacionar el dolor, las preocupaciones y los cambios sociales adversos, con el inicio de la enfermedad. Numerosos estudios clínicos desde entonces se han encaminado a examinar la relación entre los acontecimientos vitales estresantes y la exacerbación en la esclerosis múltiple (Mohr & Pelletier, 2006).

Sin embargo se ha sugerido que no todos los acontecimientos vitales estresantes tienen los mismos efectos, pues dependen de la percepción del sujeto, de sus costumbres y creencias, de la experiencia que éste tenga con relación a estos eventos, y del acontecimiento como tal, es decir, si es repentino, traumático y amenaza la vida del sujeto. Parece que este tipo de eventos puede tener efectos diferentes en la exacerbación de la enfermedad, a los efectos generados como respuesta frente a otras situaciones estresantes que, si bien no representan un peligro inminente para el sujeto, se presentan de manera persistente. Estos últimos, activan el sistema del estrés constantemente, evitando que se restablezca la homeostasis del organismo pasando de una respuesta de estrés aguda a crónica, hiperactivando los sistemas implicados en dicha respuesta y desarrollando las subsecuentes lesiones en el sistema nervioso (Kern & Ziemssen, 2008; Mohr & Pelletier, 2006).

De igual forma, no todos los sujetos experimentan la misma cantidad de estrés en una situación específica, pues factores como lo novedosa de la situación, la percepción de control y la anticipación sobre la misma, y la importancia que le dé el sujeto, pueden ser determinantes en la forma como cada sujeto responde. Es así como el diagnóstico de esclerosis múltiple, al ser una situación novedosa, puede generar una activación en el sujeto y en su entorno social, pudiendo implicar sensaciones de falta de control e incertidumbre, un estado de ansiedad anticipatoria frente a la progresión de la enfermedad y a la expectativa de que ocurrirá un nuevo brote. Mientras las exacerbaciones en la enfermedad, se asocian comúnmente con degeneración física y cognitiva temporal o permanente. La esclerosis múltiple como tal, puede ser visto como un estresor importante tanto para el sujeto como para su entorno social, forzándolo a responder frente a la situación amenazante (Kern & Ziemssen, 2008).

La manera en que el sujeto responde a estas situaciones depende de factores personales y circunstanciales, así como de experiencias anteriores con el estímulo estresante. El que responda en forma adecuada, generalmente da lugar a la superación de la situación o a la adaptación, sin embargo, cuando no se logra hacer frente, puede generar estrés psicológico y pobres resultados en la salud (Kern & Ziemssen, 2008).

Así, se ha asociado con mejores ajustes, menos síntomas emocionales negativos y menos discapacidad, cuando el sujeto busca activamente cambiar o solucionar la situación, mediante el afrontamiento instrumental o enfocado hacia el problema; mientras que el afrontamiento enfocado en las emociones, parece ser menos adaptativo, con mayores efectos psicológicos y expresiones emocionales negativas, y mayor estrés psicológico. Este último enfoque de afrontamiento parece predominar durante la exacerbación aguda en la esclerosis múltiple (Kern & Ziemssen, 2008).

Otro factor que influencia la forma en que el sujeto se adapta a la enfermedad, es la forma en que este piensa y siente frente a la misma. Es así, como los sujetos que sienten tener cierto grado de control sobre su enfermedad, tienden a conservar niveles más elevados de autoestima, a reportar menos síntomas emocionales negativos y menos estrés psicológico. De igual forma, los sujetos con actitud positiva, expresión de expectativas de autoeficacia, y comportamientos de autocuidado, una red de apoyo social fuerte, parecen asociarse con mejor calidad de vida y adaptación a la enfermedad. Por otro lado, los sujetos con una carencia en la comprensión de su enfermedad y un estilo atribucional de la misma, tienden a mostrar una red de apoyo social débil, baja autoestima y representaciones emocionales fuertes (Kern & Ziemssen, 2008).

2. CONCLUSIONES

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune y compleja, en la cual intervienen múltiples factores biológicos y psicológicos. Sus características llaman la atención de muchos estudiosos a nivel mundial, en la búsqueda por comprender los diversos factores implicados en su desarrollo, agravamiento y cronicidad, su etiología y su tratamiento.

De esta manera, se conoce que los sistemas nervioso, inmune y endocrino, forman un supersistema de control y autorregulación, integrando la unidad mente-cuerpo, regulando la expresión de la conducta y facilitando la adaptación del organismo, a través de las respuestas ante amenazas del medio interno y externo, que buscan romper su equilibrio natural.

Igualmente, se sabe que este supersistema, con su arsenal de células y moléculas está implicado en la patología de enfermedad, al identificarse en ésta, la participación de diversas células nerviosas e inmunes y vías de comunicación, y la intervención de diferentes citoquinas, hormonas y neurotransmisores. Que, contrario a lo esperado, se ven implicadas en un ataque contra su propio huésped, lesionando estructuras que debieran proteger, ocasionando un sinnúmero de síntomas físicos y psicológicos que deterioran el organismo y desestabilizan el equilibrio por el que normalmente debaten.

Esto suscita dos situaciones de estrés: a nivel orgánico, donde el organismo, afanado por 'defenderse' y eliminar la amenaza, lesiona la mielina y erosiona los axones, ocasionando neurodegeneración; y a nivel psicológico, pues, todas estas lesiones se reflejan en las conductas del sujeto, incapacitándolo, afectando su interacción con el medio externo e interfiriendo en su calidad de vida. El incremento de estas situaciones se relaciona con la aparición de nuevas lesiones en el sistema nervioso, afectando las respuestas inmunológicas.

Sin embargo, no todos los organismos responden de la misma manera, pues la esclerosis múltiple tiene cursos variables, y puede depender de la predisposición genética, de las diferencias individuales, de los síntomas y de su intensidad, de las estrategias de afrontamiento que usa el sujeto, de la estabilidad que le brindan sus redes de apoyo, de su percepción de control frente a la situación, de su expresión de emociones y de sus experiencias particulares; lo cual repercute finalmente en el desarrollo, evolución y mantenimiento de la enfermedad.

Por esto, la respuesta de estrés es un factor importante en la patogénesis y exacerbación de las enfermedades autoinmunes, aunque, no puede afirmarse que sea causal de la esclerosis múltiple o de los brotes como tal; pudiendo ser más, una respuesta ante la enfermedad misma, en compañía de diversos procesos fisiopatológicos como inflamación, desmielinización, daño axonal y mecanismos de reparación.

Aun así, sí se conoce que los mediadores activados en exceso y las respuestas conductuales necesarias para el ajuste del organismo ante el entorno amenazante, al igual que el funcionamiento deficiente de los sistemas, al ocasionar respuestas

inadecuadas frente a la situación estresante, pueden resultar dañinas a largo plazo, generando efectos nocivos, produciendo posibles efectos en la exacerbación de sus síntomas, influyendo definitivamente en la enfermedad.

Hasta ahora se han dado importantes pasos en el estudio de la esclerosis múltiple desde una visión holística, falta integrar los conocimientos que se han alcanzado estudiando por separado lo que se cree compone la enfermedad (factores psicosociales, genéticos y ambientales, implicaciones inmunológicas y neurales, etiopatología, curso, sintomatología), para avanzar hacia un mayor entendimiento de sus causas, evolución y mantenimiento, que permitan finalmente ofrecer un tratamiento eficaz.

Si bien, en Colombia la prevalencia de esclerosis múltiple se encuentra entre las de baja frecuencia, los estudios allí realizados, pueden ser de gran ayuda para advertir el motivo por el cual esto sucede, permitiendo formar parte del rompecabezas de esta fascinante enfermedad, para la que, aunque cada vez se proponen más teorías que esclarecen pequeñas piezas, falta mucho camino por recorrer.

3. GLOSARIO

Término	Definición
Alelo	Formas en que puede presentarse un gen en un determinado locus de cromosomas homólogos
Anergia	Falta de respuesta frente a un antígeno, hacia el cual existe una exposición universal. Estado de inactividad celular
Angiogénesis	Formación de vasos sanguíneos, frecuente de los tejidos malignos
Anticuerpos (Ac)	Proteínas excretadas por los linfocitos B que pueden unirse a los antígenos específicos de las sustancias invasoras potencialmente peligrosas, por ser casi idénticas a estos (también llamados inmunoglobulinas)
Antígenos (Ag)	Cualquier sustancia o agente capaz de inducir una respuesta inmune como la formación de anticuerpos o las reacciones de hipersensibilidad inmunológica
Antígeno de Leucocitos Humanos (HLA)	Glicoproteínas presentes en los leucocitos, que se unen a fragmentos de los antígenos para estimular los linfocitos T ayudadores. Son distintos en cada sujeto y pueden ser clase I o II
Apoptosis	Mecanismo de muerte celular programada o autodestrucción celular
Autoanticuerpos	Anticuerpos que reaccionan contra un constituyente normal del cuerpo
Autoantígenos	Constituyentes endógenos del cuerpo que estimulan la producción de autoanticuerpos
Bandas oligoclonales	Presencia en el líquido cefalorraquídeo de dos o más bandas de proteínas de una inmunoglobulina específica (IgG) que tienen mayor intensidad que en la muestra concurrente de suero
Células asesinas naturales (NK)	Células derivadas de los linfocitos T que circulan permanentemente por el organismo eliminando células extrañas, cancerosas y neoplásicas, impidiendo su organización antigénica
Células del mástil	Células que se encuentran principalmente en las áreas propensas a lesión y en los tejidos finos (ojos, boca, nariz, pulmones) y que pueden aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica
Células dendríticas (DC)	Células inmunes de primera línea en detección de anomalías que limpian restos tisulares (proteínas y ADN circulantes) en los tejidos y presentando antígenos a los linfocitos T. Participan en la diferenciación Th1/Th2/Th3 de los linfocitos T

Células plasmáticas	Células que se originan por diferenciación de linfocitos B, que sintetizan y secretan anticuerpos
Células presentadoras de antígeno (CPA)	Células que expresan moléculas HLA clase II en su superficie, y pueden procesar y presentar antígenos a los linfocitos T ayudadores
Citoquinas/citocinas	Son proteínas producidas por las células, que permiten la comunicación entre estas y regulan todos los procesos biológicos importantes (crecimiento celular, activación celular, inflamación, inmunidad, reparación tisular) siendo capaces de alterar de alguna manera el comportamiento de otras células
Complemento	Serie de polipéptidos, que se activan en forma consecutiva o en cascada, intervienen en los procesos de inflamación y en la degranulación del mastocito. En los procesos de opsonización propician la fagocitosis.
Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH)	Sistema de genes que determina la expresión de HLA clase I y II, codifica para proteínas asociadas con la respuesta inmune y participa en el procesamiento de péptidos y en la presentación de antígenos.
Degeneración walleriana	Degeneración del axón distal ante una lesión, incluyendo la destrucción y degeneración de los axones lesionados y sus vainas de mielina, y la apoptosis de las células gliales en el sistema nervioso central
Desequilibrio de ligamiento	Situación en que los alelos de genes diferentes no se asocian al azar
Dexametasona	Glucocorticoide con propiedades anti-inflamatorias e inmunosupresoras
Diapédesis	Paso de células al exterior a través de las paredes intactas de los vasos
Diferenciación celular	Proceso por el cual la célula adquiere una forma y una función determinada
Electroforesis	Separación de moléculas en un campo eléctrico
Enzimas	Sustancias capaces de provocar ciertas reacciones químicas en otras sustancias, sin experimentar ellas mismas ninguna modificación
Epistasis	Interacción entre genes de un mismo cromosoma situados en distintos loci, consistente en que cada gen puede enmascarar o suprimir la expresión del otro
Estrés	Conjunto de reacciones biológicas o psicológicas que se desencadenan en el organismo cuando es sometido a una agresión (inmunológica, ambiental, psicológica)
Estresor	Estímulo de tipo biológico, psicológico, ambiental, social, que genera una respuesta de estrés
Fagocitosis	Facultad que tienen ciertas células para ingerir partículas

Fibrinógenos	Glucoproteínas de elevado peso molecular, responsables de la formación de fibrina por degradación, implicada en trastornos cardiovasculares
Gd+ MRI	El gadolinio (Gd+), es un agente de contraste químico que se aplica antes de realizar un estudio de imagen por resonancia magnética (MRI), y que en condiciones normales no cruza la barrera hemato-encefálica, permitiendo identificar lesiones recientes de otras con más tiempo
Gemelos dicigotos o dicigóticos	Formación de embriones a partir de cigotos diferentes que comparten sólo un 50 por ciento, como cualquier hermano nacido de los mismos progenitores
Gemelos monocigotos o monocigóticos	Formación de embriones a partir de un mismo cigoto que poseen la misma información genética en sus células. Gemelos idénticos
Gliosis	Proceso de reparación de áreas lesionadas mediante relleno, por la proliferación de astrocitos
Glucocorticoides (GC)	Hormonas excretadas por las glándulas suprarrenales que actúan en prácticamente todos los tejidos
Glicoproteínas o glucoproteínas	Moléculas compuestas por proteína e hidratos de carbono que permiten el reconocimiento celular cuando están presentes en la superficie de las membranas plasmáticas
Hemopoiesis /Hematopoyesis	Formación o producción de sangre, especialmente de sus elementos celulares.
Homeostasis/homeostasia	Condición por la cual el organismo se mantiene dentro de unos límites fisiológicos, mediante sistemas de retroalimentación, que corrigen cualquier alteración que pueda producirse por efecto de una agresión o estrés
Imagen de Transferencia Magnética (TM)	Técnica de neuroimagen fundamentada en el intercambio de magnetización entre los protones de agua y los que forman parte de macromoléculas grandes y con poca movilidad, como la mielina
Inmunoglobulina	El mismo anticuerpo
Interleuquina (IL)	Citoquinas producidas por los linfocitos
Interferón (IFN)	Glicoproteína liberada por células infectadas por los virus, que induce en las células enfermas y en sus vecinas la producción de otras proteínas impidiendo la replicación viral
Intratecal	Perteneciente a una estructura, proceso o sustancia situado en el interior de una vaina (líquido cefalorraquídeo de la teca del canal espinal). Intrarraquídeo
Leucocitos	Células sanguíneas blancas que patrullan la sangre y otros fluidos corporales comprobando el estado de las células
Linfocitos	Células sanguíneas del sistema inmune que maduran en la médula ósea (linfocitos B) o en el timo (linfocitos T), y

	se encuentran normalmente en la sangre y en los órganos linfoides (bazo, timo y ganglios linfáticos)
Linfocitos B	Células encargadas de la elaboración de anticuerpos
Linfocitos T	Células que intervienen fundamentalmente en la inmunidad celular
Linfocitos T supresores (Ts)	Suprimen las respuestas inmunitarias mediante citoquinas supresoras o mediante citotoxicidad directa, evitando procesos de autoinmunidad
Linfocitos T citotóxicos (Tc)	Destruyen las células del huésped, que han sido infectadas por agentes intracelulares (citotoxicidad)
Linfocitos T ayudadores (Th)	Ayudan a destruir los patógenos intracelulares y promover la multiplicación y diferenciación de los linfocitos B
Locus	Posición que ocupa un gen en el genoma
Macrófago	Leucocito mononuclear que interviene en la captación, transformación y presentación del antígeno a los linfocitos inmunocompetentes y que posee capacidad fagocítica
Matriz extracelular (MEC)	Componente de los tejidos básicos encargado de mantener la integridad estructural de los tejidos, de la remodelación fisiológica, y de la coordinación, síntesis y degradación para el mantenimiento y la preservación de los compartimientos celulares y los límites tisulares.
Mastocito	Célula presente sobre todo en el tejido conectivo que posee en su citoplasma histamina, serotonina y heparina. Tras la fijación de anticuerpos tipo IgE a la membrana y subsiguiente reacción con el antígeno específico, liberan estas sustancias
Metaloproteinasas de la matriz	Enzimas proteolíticas secretadas por células del tejido conectivo, fagocitos y un número diferente de células transformadas; que se encargan del remodelado de la matriz extracelular y que en conjunto pueden degradar todos los componentes la misma
Mineralcorticoides	Hormonas producidas por las glándulas suprarrenales, que regulan las cantidades de sodio, potasio y cloro en la sangre
Mitógeno	Sustancia que estimula los linfocitos y la síntesis de DNA que activan de forma policlonal. Existen mitógenos específicos de linfocitos T (Concanavalina A y Fitohemaglutinina) y de linfocitos B (LPS)
Neopterina	Compuesto derivado del ATP que aumenta durante las infecciones por virus, protozoos y bacterias, reflejo de la estimulación celular debida a factores endógenos o exógenos
Neutrófilos	Leucocitos con función defensiva de rápida acción

Opsonización	Proceso de activación de los fagocitos y adherencia a sus receptores de membrana, recubrimiento antígeno-anticuerpo y presencia de complementos
Quimioquina	Citoquinas quimiotácticas (ver quimiotaxis) de bajo peso molecular con características bioquímicas comunes, que dirigen el movimiento de células y son producidas por muchos tipos celulares en respuesta a estímulos exógenos o endógenos
Quimiotaxis	Movilidad vectorial unidireccional de los fagocitos, que facilita su concentración en el lugar necesario durante una respuesta inmune debido a estímulos bioquímicos
Paracrina	Secreción de una sustancia (hormona o factor de crecimiento) que es utilizada por las células adyacentes a las que la produce
Potenciales evocados	Variaciones de potencia (energía de un cuerpo en un campo de fuerzas) en el cerebro, que se producen al estimular un órgano sensorial o sus nervios aferentes
Proceso	Conjunto o sucesión de fenómenos. Serie de síntomas, lesiones, factores que siguen uno al otro
Proliferación	Reproducción o multiplicación de organismos similares como las células; difusión excesivamente rápida.
Prueba con ACTH	Prueba que mide la capacidad de la corteza suprarrenal para responder a ACTH, al producir cortisol de manera apropiada
Prueba con dexametasona	Prueba de supresión que mide la respuesta de las glándulas suprarrenales a ACTH mediante la administración de dexametasona
Tolerancia	Ausencia de respuesta inmunológica frente a antígenos que habitualmente la desencadenan

Nota: las definiciones aquí presentadas son derivadas de los textos relacionados en las referencias

REFERENCIAS

- Alarcón G., T. (2004). *Esclerosis múltiple*. Médicos Ecuador. De:
http://www.medicosecuador.com/revecuatneurol/vol13_n3_2004/esclerosis.htm
- Alegre A., J. (2008). Esclerosis múltiple: alteraciones cognitivas y actividades de la vida diaria. *Revista Gallega de Terapia Ocupacional TOG*. 5(7), 1-25
- Alzola, R. (2002) *Curso de histología, embriología y teratología*. Guía de Estudio: Sistema Endocrino. Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNCPBA)
- Anaya, J.M.; Shoenfeld, Y.; Correa, P.A.; García-Carrasco, M. & Cervera, R. (2005). *Autoinmunidad y enfermedad autoinmune*. Colombia: Corporación Para Investigaciones Biológicas
- Arango-Lasprilla, J.C.; DeLuca, J. & Chiaravalloti, N. (2007). El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicothema*. 19(1), 1-6
- Aréchiga-Urtuzuástegui, H. (1999). Conceptos actuales sobre neuroinmunomodulación. *Gaceta Médica de México* 135(5), 489-499
- Arnett, P. (2000). *Neuropsicología en Esclerosis múltiple*. Seminario: "Esclerosis múltiple: marcadores útiles en la toma de decisiones clínicas". Santander: Fundación Española de Esclerosis múltiple
- Arnett, P. & Forn, C. (2007). Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*. 44(3), 166-172
- Bayés, R. (1994). Psiconeuroinmunología, salud y enfermedad. *Cuadernos de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace*. Universidad Autónoma de Barcelona
- Bianchi, M.E.V. (2005). *Sistema Endocrino*. Facultad de medicina. Cátedras de fisiología. Universidad Nacional del Nordeste.
- Bielekova, B. & Martin, R. (2004). Development of Biomarkers in Multiple Sclerosis. *Brain* 127(7), 1463-1478
- Bonet, J.L. (2003). *El estrés como factor de vulnerabilidad: de la molécula al síndrome*. Gador S.A. De: <http://www.gador.com.ar/>
- Buss, A.; et al. (2004). Gradual Loss of Myelin and Formation of an Astrocytic Scar during Wallerian Degeneration in the Human Spinal Cord. *Brain*. 127(1), 34-44
- Caballero H., D.; Tamez G., R.; Rodríguez P., C.; Tamez G., P.; Weber, R. & Gómez F., R. (2001). Regulación neuroendocrina del sistema inmune. *Ciencia UANL*. Universidad Autónoma de Nuevo León., 4(2), 205-214

- Caetano, C. (2008). *Enfermedades psicosomáticas*. Clínica Psiquiátrica. Universidad de la República Oriental de Uruguay. De: www.psiquiatria.fmed.edu.uy/
- Camelo R., S.M. (2005). Psiconeuroinmunología: breve panorámica. *DIVERSITAS*. 1(2), 148-160
- Canelones B., P.A. (2001). La psiconeuroinmunología: Punto de apoyo de un modelo de salud como proceso humano. *INTERPSIQUIS*. 2, 1-23
- Cano, N.F & Montoya, C.J. (2001). Las quimioquinas: citoquinas pro-inflamatorias y reguladoras del tráfico celular. *IATREIA*. 14(1), 57-72
- Cano, V., A. & Miguel, T., J.J. (2008). *Emociones negativas (ansiedad, depresión e ira) y salud*. Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. De: <http://www.medmayor.cl/>
- Carreño T., L. & Moyano S., L. (2008). *Sistema endocrino*. Hospital Clínico Universidad de Chile. De: http://www.med.uchile.cl/apuntes/archivos/2006/medicina/PATOLOGIA_por ciento 20ENDOCRINA.pdf
- Compston, A. & Coles, A. (2002). Multiple Sclerosis. *The Lancet*. 359, 1221-1231
- De Andrés, C. (2003). Interés de los brotes en la esclerosis múltiple. Fisiopatología y tratamiento. *Revista de Neurología*. 36(11), 1058-1064
- De Andrés, C. (2008). *Implicaciones inmuno-neuro-endocrinas en la patogenia de la Esclerosis múltiple*. Madrid: Hospital GU. Gregorio Marañón. De: <http://www.fedem.org/revista/n8/implicaciones.html>
- De Castro, P.; Aranguren, A.; Arteche, E. & Otano, M. (2002). Deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 25(2), 1-20
- Eiguchi, K. & Soneira, S.G. (2002). Psiconeuroinmunoendocrinología en enfermedades autoinmunes (LES). *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*. 33(1), 8-16
- Espinosa, E. & Bermúdez-Rattoni, F. (2001). Relación conducta-inmunidad: el papel de las citoquinas. *La Revista de Investigación Clínica*. 53(3), 240-253
- Federación Internacional de Esclerosis múltiple (MSIF) (2006). Factores genéticos y hereditarios de la EM. *MS in focus*. 8
- Fors L., M.; Quesada V., M. & Peña A., D. (1999). La psiconeuroinmunología, una nueva ciencia en el tratamiento de enfermedades. Revisión bibliográfica. *Revista Cubana Investigación Biomédica*. 18(1), 49-53
- Fride, E. (2008). *El diálogo entre la mente y el cuerpo*. De: www.cfww.org/
- Gabriel, R. & Pieczanski, P. (2008). *Relación mente-cuerpo. Qué estudia la psiquiatría actual y qué no*. De: <http://www.sps.org.ar/>

- Gálvez, J.F. (2005). Trastorno por estrés y sus repercusiones neuropsicoendocrinológicas. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 1(XXXIV), 77-100
- Gandulla S., R. & Sola M., D. (2008). *Transferencia magnética en esclerosis múltiple*. Alicante: Sección de Neurología, Hospital Universitario de Elche. Prous Science. De: http://www.ttmed.com/sinsecc.cfm?http://www.ttmed.com/esclerosis_multiple/Diagnostico_Text.cfm?ID_Cou=20&ID_dis=178&Diag_Tech_ID=4&ID_dis=178&ID_cou=20
- Garfield, E. (1986). Psychoneuroimmunology: A New Facet of the Mind-body Dialogue. *Essays of an Information Scientist*. 9(18), 136-145
- Gómez G., B. & Escobar I., A. (s.f.). La psiconeuroinmunología: Bases de la relación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune. Facultad de Psicología. *Universidad nacional autónoma de México*. 1-6
- Gómez O., V. (2000). Relación entre estrés e inmunidad: una visión crítica a la investigación. *Revista Latinoamericana de Psicología*. 32(1), 31-45
- González R., M.T.; Landero H., R., Ruiz D., M.A. (2008). Modelo estructural predictor de la salud mental y física en mujeres. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 23(2),101-108
- Greca, A.A. (2008). *La regulación psiconeuroendocrina de la respuesta inmunológica*. 1-9. De: www.amir.org.ar/
- Health Sciences Center (HSC) (2001). *Las enfermedades del sistema nervioso*. University of Utah. De: <http://healthcare.utah.edu/healthinfo/spanish/neuro/multiple.htm>
- Instituto de Altos Estudios Universitarios (IAEU) (2006). *Glosario Enciclopédico NSM*. Universidad de Barcelona: Instituto de Neurociencias y Salud Mental. De: http://www.iaeu.es/glosariogr/glosarionsm/keep_upper.php3?url=http://www.geociti.es.com/CollegePark/Campus/7835/hglaes2n.htm
- Instituto Químico Biológico (IQB) (2008). *Diccionario Ilustrado de Términos Médicos*. Medciclopedia. De: <http://www.iqb.es/diccio/diccio1.htm>
- Jagua G., A. (2008). *Estrés psicológico- m*. 1-14. De: <http://www.elportaldelasalud.com>
- Kalat, J.W. (2004). *Psicología biológica* (8ª ed.). Madrid: Thomson
- Kern, S. & Ziemssen, T. (2008). Brain-immune communication psychoneuroimmunology of multiple sclerosis. *SAGE Publications*. 14, 6-21
- Kokuina, E. (2001). De la autoinmunidad a las enfermedades autoinmunes. *Revista Cubana de Medicina*. 40(1), 36-44

- Klinger, J.C. (2003). Psiconeuroinmunología Estrés y Respuesta Inmune. Grupo de Investigación en Inmunología y Enfermedades Infecciosas. Universidad del Cauca. *INMUNOWEB*. 1-13
- Klinger, J.C.; Herrera, J.A; Díaz, M.L; Jhann, A.A; Ávila, G.I & Tobar, C.I. (2005). La psiconeuroinmunología en el proceso salud enfermedad. *Colombia Médica*. 36(2), 120-129
- Klinger, J.C.; Díaz B., M.L.; Arturo, J.A.; Ávila, G.I. & Tobar, C.I. (2002). Psiconeuroinmunología, Citoquinas en Estrés, Depresión y Enfermedad. Laboratorio de Inmunología, Universidad del Cauca. *INMUNOWEB*. 1-22
- Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (2006). *Neuropsicológica humana* (5ª ed.) Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.
- López A., J.C. & Gómez-Jarabo, G. (2001). El modelo de la inmunidad psicológica: su aplicación terapéutica en los trastornos depresivos. *Psiquis*. 22(1), 30-38
- Martín A., L. (2003). Aplicaciones de la psicología en el proceso salud enfermedad. *Revista Cubana de Salud Pública*. 29(3), 275-281
- Martinez-Correa, A.; Reyes del Paso, G.A.; Garcia-Leon, A. & Gonzalez-Jareno, M.I. (2006). Optimismo/pesimismo disposicional y estrategias de afrontamiento del estrés. *Psicothema*. 18(1), 66-72
- Mejía, M., G. (2007). Aspectos fisiológicos y metabólicos de la respuesta inmune primaria. *Universidad Javeriana*. 1-16
- Merck Sharp & Dohme de España, S.A. (2005). *Manual Merck de información médica para el hogar*. Madrid: Merck & Co., Inc.
- Mías, C. (2003). Integración dinámica de la multifactorialidad de la conducta. Hacia un modelo referencial. *Psicología Científica*. 1-16
- Miralles A., L.; Otin L., R. & Rojo R., J.E. (2003). Factores psicológicos que afectan al estado físico. *Medicine*. 08(105), 5654-5664
- Mohr, D.C. & Pelletier, D. (2006). A temporal framework for understanding the effects of stressful life events on inflammation in patients with multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 20, 27-36
- Molina de G., T. (2001). Psico-neuro-endocrino-inmunologia. De: <http://www.svmi.org.ve/eventos/jornada-oct2001/MED-N.htm>
- Montserrat, J. (2008). *Teoría de la mente en Antonio R. Damasio*. Universidad Autónoma de Madrid. De: <http://www.upcomillas.es/webcorporativo/Centros/catedras/ctr/documentos/DAMASIOTM.pdf>

- Moriello, S. (2005). *Cerebro, mente, cuerpo y entorno*. Pensamiento Complejo. De: http://www.pensamientocomplejo.com.ar/docs/files/Moriello_Cerebro-mente-cuerpo-entorno.pdf
- Mustaca, A.E. (2001). Emociones e inmunidad. *Revista Colombiana de Psicología*. 10, 9-20
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2002). *Esclerosis múltiple: Esperanza en la investigación*. De: http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_multiple.htm
- Nieto M., J.; Abad M., M.A.; Esteban A., M. & Tejerina A., M. (2004). *Psicología para ciencias de la salud. Estudio del comportamiento humano ante la enfermedad*. Madrid: Mac Graw Hill - Interamericana
- Oblitas G, L.A. (s.f.). *Psicología de la salud y enfermedades crónicas*. Bogotá: PSICOM Editores
- Organización Internacional del Trabajo (OIT) (1998). *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo*. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales
- Peña M., J. (2007). *Inmunología en línea*. España: Universidad de Córdoba. De: http://www.inmunologiaenlinea.com/index.php?option=com_frontpage&Itemid=1
- Pérez B., A. (s.f.). Psiconeuroinmunología. Servicio de Psiquiatría. *Hospital Xeral de Vigo*. 1-7
- Pérgola, F. (2006). Psiconeuroinmunología: ¿nuevo camino de la medicina?. *Revista de la Asociación Médica Argentina*. 119(4), 36-39
- Pino de C., M. (2001). ¿Hacia un nuevo modelo médico? (O de las dimensiones de lo humano en los nuevos paradigmas médicos). *DIKAIOSYNE*. 7(4), 65-102
- Pradilla, G. & León-Sarmiento, F.E. (2007). Esclerosis múltiple en Colombia: cerrando la brecha. *Acta Neurológica Colombiana*. 23(1), 3-5
- Rodríguez C., M.L. (2008). Emociones y salud: algunas consideraciones. *Psicología Científica*. 1-13
- Ruiz N., R.E. (2006). *Lo psicológico en la enfermedad del cuerpo*. Reflexiones sobre el psiquismo en la salud y la enfermedad. Revista Electrónica de Psicología "La Misión". De: http://www.uaq.mx/psicologia/lamision/smcuerpo_2.html
- Samper H., L.F.; Angulo G., E. & De La Portilla M., S.R. (2000). Psico neuroinmunología una nueva frontera de la medicina: la integración mente cuerpo. *Perspectivas en Psicología*. 3, 41-54
- Sánchez, J.L. (2000a). Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. *Revista de Neurología*. 31(12), 1101-1103

- Sánchez, J.L. (2000b). Esclerosis múltiple: Aproximación epidemiológico-genética en habitantes de Antioquia, Colombia. Desequilibrio de ligamento HLA DQalfa. *Revista de Neurología*. 30(2), 170-173
- Sánchez L., M. del P. (2006). *Neuropsicología de la esclerosis múltiple: estudio de la afectación neuropsicológica, su relación con los parámetros de RM y evolución*. España: Servicio De Publicaciones Universidad de la Laguna, Serie Tesis Doctorales
- Santiago, J.L. (2001a). Un salto paradigmático: de la red psiconeuroinmunoendocrina al modelo Biocognitivo de la salud. *INTERPSIQUIS*. 2, 1-11
- Santiago, J.L. (2001b). El modelo Biocognitivo de la salud: de la psiconeuroinmunología a la psicología biocognitiva. Teoría e Investigación en Psicología. *Universidad Ricardo Palma*. 9(2), 1-8
- Solomon, G.F. (2001). Psiconeuroinmunología: sinopsis de su historia, evidencia y consecuencias. *INTERPSIQUIS*. 1-19
- Torrades, S. (2006). Inmunopatología molecular. Nuevas fronteras de la medicina. *OFFARM*. 25(10), 110-114
- Tremearne B., R. (2003). La conexión mente-cuerpo (sistema nerviosos y sistema inmunitario). *Hojas Informativas del Colegio Oficial de Psicólogos de las Palmas*. 57(II), 31-32
- Trujillo, H.M.; Oviedo-Joekes, E. & Vargas, C. (2001). Avances en psiconeuroinmunología. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud*. 1(3), 413-474
- Tuñón A., T. & Mendióroz I., M. (2008). *Neuropatología de la esclerosis múltiple*. Pamplona: Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Navarra. Prous Science. De: http://www.ttmed.com/sinsecc.cfm?http://www.ttmed.com/esclerosis_multiple/Diagnostico_Text.cfm?ID_Cou=20&ID_dis=178&Diag_Tech_ID=4&ID_dis=178&ID_cou=20
- Ucha U., R. (s.f.). *Cómo la mente enferma y cura al cuerpo. La ciencia de la Psiconeuroinmunoendocrinología*. 1-8
- Uribe R., M. (2006). Modelos conceptuales en medicina psicosomática. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. XXXV, 7-20
- Valera, S., Pol, E. & Vidal, T. (2008). *Psicología ambiental. Variables ambientales y comportamiento*. Departamento de Psicología Social. Barcelona: Universitat de Barcelona. De: <http://pmid.proves.ub.edu/becari/pa/uni4/index.htm>
- Vargas P., C.; Oviedo J., E. & Trujillo M., H.M. (2002). Estrés, factores psicosociales y sistema inmune. *INTERPSIQUIS*. 1-40

- Vélez A., H.; Rojas W., M.; Borrero R., J. & Restrepo M., J. (2004). *Fundamentos de medicina. Psiquiatría* (4ª ed.). Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas.
- Vera-Villarroel, P.E. & Buela-Casal, G. (1999). Psiconeuroinmunología: relaciones entre factores psicológicos e inmunitarios en humanos. *Revista Latinoamericana de Psicología*. 31(2), 271-289
- Vignolo, J.; Macri, M. & Bálsamo, A. (2007). *Salud y enfermedad*. Determinantes de salud. Noción de riesgo. Departamento de Medicina Preventiva y Social. Montevideo
- Wainstok, R. (2003). Quimioquinas, proteínas atractivas y promiscuas que empiezan a destacarse en el escenario de la inflamación y la inmunidad. *Revista Química Viva* 2(2). De: www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar
- Zapata, L.P. (2003). Estrés. Evolución, fisiología y enfermedad. *Psicología desde el Caribe. Universidad del Norte*. 11, 24-44
- Zuil E., J.C. (2008). Esclerosis múltiple. Diagnóstico genético. *Revista Electrónica de PortalesMedicos.com*. De: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/980/1/Esclerosis-multiple-Diagnostico-genetico.html>