

# Capítulo 1

# Neurociencia

07



# Neurociencia

## “Fronteras entre la Psiquiatría, la Psicología y la Clínica Pediátrica”



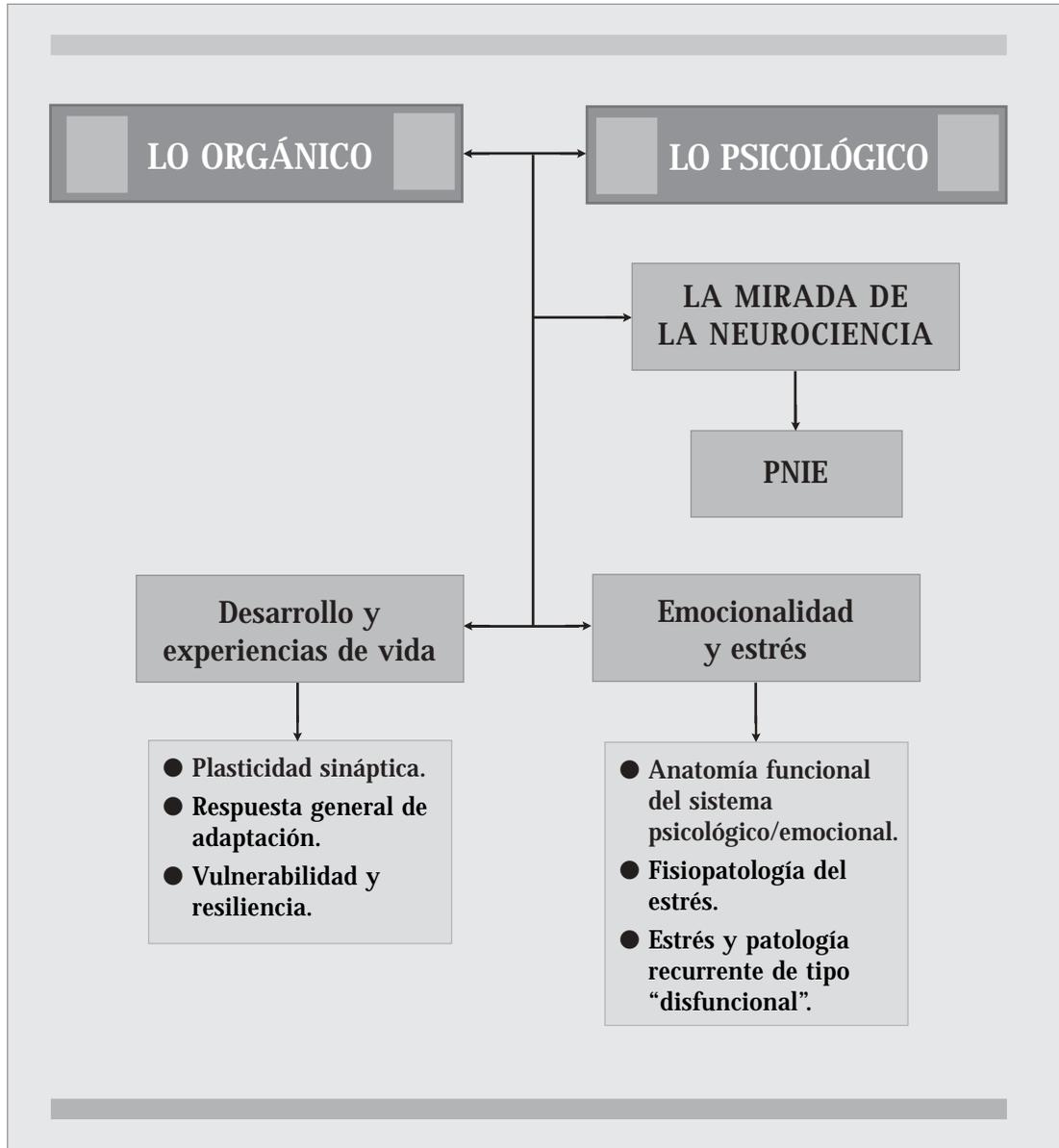
**Dr. Eduardo Silvestre**

Médico Pediatra. Coordinador del Servicio de Emergencias del Hospital Nacional de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”. Magister en Psico-Neuro-Inmuno-Endocrinología. Especialista en Psiquiatría Infanto-Juvenil.

## Objetivos

- Reconocer la relación existente entre procesos mentales y el cuerpo en función de las últimas investigaciones de las Neurociencias.
- Reconocer los avances de las Neurociencias en la comprensión de muchos procesos fisiológicos y patológicos.
- Desarrollar y profundizar los conceptos de: comunicación, interrelación e interdependencia, en los distintos aparatos y sistemas biológicos entre sí y entre éstos y el aparato psíquico.
- Conocer las bases científicas de la Psico-Neuro-Inmuno-Endocrinología (PNIE)
- Mostrar una mirada PNIE de algunas patologías conocidas como “disfuncionales”.
- Incentivar al pediatra clínico en la lectura y la investigación de las “enfermedades mentales” más comunes, como parte de su formación general.
- Promover el abordaje multidisciplinario en la práctica clínica cotidiana.
- Valorar la necesidad de un abordaje bio-psico-social del niño, tanto para la salud como para la enfermedad, independientemente de la especialidad que cada profesional desarrolle.
- Resaltar la importancia de las experiencias traumáticas tempranas como condicionantes de patología a largo plazo.
- Abordar los aspectos de vulnerabilidad y resiliencia como condicionantes del proceso salud-enfermedad.

# Esquema de contenidos





## Ejercicio inicial

*Lo invitamos a que, antes de comenzar la lectura del capítulo, analice las siguientes situaciones e intente responder a cada una de las preguntas sin saltarse ninguna. A lo largo del texto iremos retomando estas cuestiones.*

**Marco**, de 10 años, concurre a su consultorio por presentar desde hace aproximadamente un año episodios de pérdida de conocimiento que ocurren principalmente ante situaciones de estrés emocional (extracción de sangre, pruebas escolares, accidente de un compañero, entre otras). En uno de los mismos presentó movimientos tónico-clónicos de corta duración y pérdida del control esfinteriano, con recuperación rápida, espontánea y completa.

Presenta, además, episodios recurrentes de migraña, crisis de vómitos paroxísticos y dolor abdominal recurrente. Cuando usted lo interroga lo nota muy preocupado, angustiado, nervioso, temeroso y relata otros episodios paroxísticos compatibles con crisis de angustia (crisis pánicas). Su madre refiere que lo nota triste, desganado, que duerme mucho, que le cuesta levantarse, que no quiere concurrir al colegio, y que ha dejado de frecuentar a sus amigos y realizar actividades deportivas como antes las hacía.

En otra institución le realizaron los siguientes exámenes complementarios: TAC y RMN de cerebro, EEG, ECG, ecocardiograma, ergometría, holter cardíaco, seriada esófago-gastro-duodenal, ecografía abdominal, hemograma, glucemia, uremia, ionograma, hepatograma completo y hormonas tiroideas, anticuerpos antigliadina y antiendomicio, **todo dentro de límites normales**.

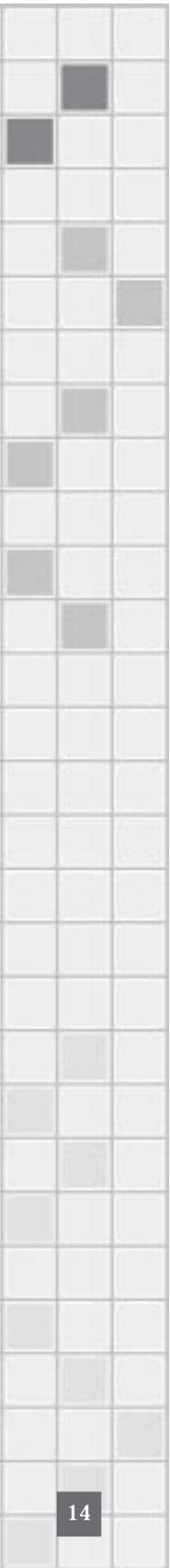
Al examen físico presenta los siguientes datos positivos: afebril, peso en percentilo 3, talla en percentilo 50 y perímetro cefálico en percentilo 50, frecuencia cardíaca 110 latidos por minuto, presión arterial 130/90 mm/Hg –que baja espontáneamente a 100/75 mm/Hg en una segunda toma–, rubicundez facial, sudoración en manos y pies.

Usted realiza interconsultas con los servicios de Neurología, Cardiología y Gastroenterología quienes le refieren que no detectan patología concreta y no sugieren otros exámenes complementarios.

Solicita también una interconsulta con el Servicio de Salud Mental quienes le refieren que notan al paciente y a su familia muy ansiosos. Se ve a los padres muy preocupados, temerosos de que “algo malo” pueda pasarle a su hijo. Surge del interrogatorio que hace un año ha fallecido el abuelo materno del niño, quien convivía con la familia.

Con los datos que usted tiene (relea detenidamente el cuadro clínico) lo invito a realizar el siguiente ejercicio. Responda una por una las siguientes preguntas: –le propongo no pasar a la siguiente hasta no contestar la que se le está formulando–.

- ¿Cree que el paciente padece una “enfermedad orgánica” o que sufre un “trastorno emocional”?
- .....
- ¿Derivaría inmediatamente al niño para realizar una psicoterapia?
- Sí  No



- ¿Solicitaría otros exámenes complementarios?, ¿cuáles?, ¿qué esperaría encontrar?  
.....  
.....
- Si cree que el paciente no tiene enfermedad "orgánica", ¿a qué cree que se deben los episodios de pérdida de conocimiento?, ¿pueden ser el resultado de un fenómeno conversivo, o pueden ser simulados? Si considera que son conversivos o simulados, ¿cómo explica el episodio convulsivo acompañado de pérdida del control esfinteriano?  
.....  
.....
- En relación con el diagnóstico que usted está pensando, ¿cuál cree que puede ser el mecanismo fisiopatológico que explique la taquicardia y el registro aislado de hipertensión?  
.....  
.....
- ¿Por qué cree que el paciente está ansioso, irritable, temeroso y por momentos triste y desganado?  
.....  
.....
- ¿Considera que la muerte de su abuelo puede ser el factor responsable de todo lo que al niño le pasa? ¿Cómo justifica la variedad de síntomas somáticos que el niño presenta?  
.....  
.....
- ¿Usted cree que un "problema psicológico" puede producir tanta sintomatología somática?, ¿por qué mecanismo?  
.....  
.....
- Si piensa en un "problema psicológico" ¿podría clasificarlo? (ponerle nombre)  
.....  
.....
- Si le puso nombre ¿justifica por sí mismo la variada signo-sintomatología somática del niño?  
.....  
.....
- Como usted puede apreciar, nuestro paciente en cuestión presenta una florida sintomatología somática y otros síntomas que corresponden a la esfera de lo que habitualmente llamamos "emocional". ¿Podría hacer un planteo hipotético buscando un mecanismo fisiopatológico que los explique? ¿O cree que presenta dos patologías diferentes, sin relación entre sí?  
.....  
.....
- ¿Qué abordaje propondría para este niño y su familia?  
.....  
.....

¿Cuál cree que es el pronóstico a largo plazo de la enfermedad que el niño padece?

.....  
 .....

**Joaquín** de 10 años, previamente sano, sexo masculino, que concurre a la consulta por presentar movimientos anormales de aparición brusca (**tics motores y movimientos coreicos**). Tiene antecedentes de haber presentado un **episodio similar hace 4 meses atrás**, que resolvió espontáneamente y que no tuvo diagnóstico. Los padres refieren que, coincidiendo con el inicio de los síntomas, presenta un notable cambio de carácter: lo notan muy irritable, inquieto, "como asustadizo" (sic). Le transmiten que, más allá del nerviosismo, lo notan cambiado, que hace cosas que antes no hacía: se lava las manos muchas veces en el día "porque tiene miedo de contagiarse el Dengue" (sic), se cambia la ropa frecuentemente porque se siente sucio, no quiere quedarse solo, y que tiene algunas conductas muy extrañas: antes de comenzar a comer debe contar hasta 100 "para que no le caiga mal la comida" (sic), antes de dormirse debe rezar 10 Padrenuestros "para que nadie de la familia se enferme", antes de salir de su casa debe tocar 5 veces el picaporte de la puerta con la mano izquierda "para que no entren ladrones a robarles".

Cuando usted les pregunta a los padres por el rendimiento escolar de su hijo le refieren que ha repetido un año, pero que los maestros sostienen que es un niño muy inteligente, que el problema es que es muy distraído y que no presta la atención que debiera. En su casa se comporta parecido, pero los padres lo atribuyen a que está celoso de su hermano menor.

Al examen físico, salvo los movimientos anormales (que desaparecen con el sueño y se exacerban con situaciones de estrés emocional), no se detectan otros datos positivos. Surge del interrogatorio que ha padecido una faringitis hace 3 semanas atrás, pero en la actualidad no existen rastros de ella.

Dentro de los antecedentes familiares se destaca:

- Madre en tratamiento psicológico por depresión.
- Padre con hipertensión esencial y diabetes tipo II.
- Hermano de cuatro meses con espasmo de sollozo.

Usted le realiza los siguientes exámenes complementarios:

ASTO 600 U.T. Cultivo de fauces negativo.

Hemograma, glucemia, uremia, ionograma, hepatograma completo y hormonas tiroideas. Tomografía axial computada de cerebro y electroencefalograma, electrocardiograma y ecocardiograma. Todo dentro de límites normales.

Otra vez, como en el ejercicio anterior, le propongo que responda las preguntas una a una, sin saltarse ninguna.

¿Cree que el paciente padece una "enfermedad orgánica" o que sufre un "trastorno emocional"?

.....  
 .....

¿Derivaría inmediatamente al niño para realizar una psicoterapia?

Sí  No



- ¿Solicitaría otros exámenes complementarios?, ¿cuáles?, ¿qué esperarías encontrar?  
.....  
.....
- Si cree que se trata de una enfermedad orgánica, ¿dónde localizaría el problema?  
.....  
.....
- Si cree que se trata de un "problema psicológico", ¿puede clasificarlo (darle un nombre). ¿Puede explicar, dentro de su diagnóstico, los movimientos anormales?  
.....  
.....
- ¿Qué valor le otorga, dentro del contexto clínico, al ASTO de 600 U.T.?  
.....  
.....
- ¿Puede identificar, dentro del contexto clínico descrito, alguna entidad comórbida con la patología que el paciente presenta en la actualidad?  
.....  
.....
- ¿Puede relacionar la enfermedad del paciente con sus antecedentes familiares?  
.....  
.....
- ¿Qué abordaje propondría para este niño y su familia?  
.....  
.....
- ¿Cuál cree que es el pronóstico a largo plazo de la enfermedad que el niño padece?  
.....  
.....



Compare sus respuestas con los comentarios de cada caso que figuran en la clave de respuestas

*Estimado lector, estos son, a mi entender, algunos de los numerosos interrogantes que se nos plantean cuando nos enfrentamos a pacientes con síntomas y signos que no podemos, del todo, entender, explicar o justificar, y en el cual los exámenes complementarios habituales no nos aportan datos concluyentes.*

*Se intentó plantear los ejercicios clínicos en forma similar a como se nos presentan los pacientes en la práctica clínica cotidiana. Los diferentes interrogantes que se formularon serán retomados y analizados en el desarrollo del trabajo.*

# Lo orgánico y lo psicológico. La mirada de la Neurociencia

En nuestra formación médica tradicional se ha puesto énfasis en que aprendamos a diferenciar “lo orgánico” de “lo psicológico”. Se nos ha indirectamente transmitido que “lo orgánico” urge y que “lo psicológico” puede esperar.

Ante un síntoma o signo no del todo claro (un dolor recurrente, un desmayo, un trastorno conductual de aparición brusca) es frecuente escuchar: *“primero hay que descartar organicidad”; “hay que realizar una serie de exámenes complementarios para quedarnos tranquilos”; “si los exámenes complementarios no arrojan datos positivos y el cuadro clínico del paciente no encaja dentro los cánones semiológicos habituales, podría tratarse de un problema emocional”*.

Así podemos caer, en lo que, a mi criterio, constituyen paradigmas que necesitan revisión: *“lo orgánico para los médicos, lo emocional para los psicólogos”; “lo orgánico se medica, lo emocional se psicoanaliza”*.

Repasemos ahora algunos de los términos que solemos utilizar en nuestra práctica clínica cotidiana.

Ante una patología en la cual es posible demostrar una lesión estructural no dudamos en calificarla como de tipo **“orgánico”**.

Cuando está alterada la función de un órgano, aparato o sistema, pero no existe un examen complementario específico que lo certifique, solemos utilizar el término **“disfuncional”**. En estos casos, aceptamos que el problema tiene una base biológica pero no es posible precisarla.

No es infrecuente escuchar que el término **“emocional”** es utilizado a veces como sinónimo de “disfuncional” y otras en contraposición al de “orgánico”. Sucede, también, que un síntoma o signo que resulta inexplicable es interpretado como imaginado o inventado voluntariamente por el paciente.

Tomemos algunos ejemplos, le propongo que califique las siguientes entidades en términos de: “orgánico”, “emocional/psicológico” o “disfuncional”:

- Miastenia gravis.
- Dolor abdominal recurrente.
- Síndrome del colon irritable.
- Espasmo del sollozo.
- Síncope vaso-vagal.
- Trastorno obsesivo-compulsivo.
- Hipertensión arterial esencial.
- Enfermedad de Gilles de la Tourette.
- Corea de Sydenhan.
- Depresión mayor.
- Trastornos de ansiedad.
- Asma bronquial.

Inducido a una elección, es probable que en más de una de las entidades le hayan surgido dudas, pero quédese tranquilo, no le ha pasado a usted solo. En una indagación interna, realizada en el hospital donde trabajo, se les realizó el mismo planteo a médicos en formación (residentes becarios) y a médicos de planta. Las respuestas tuvieron amplia varia-

ción y no fue posible establecer un criterio uniforme, salvo en el caso de la Miastenia gravis y en la Corea de Sydenhan –la totalidad de los encuestados las clasificó como patologías “orgánicas”–. En el caso de los trastornos obsesivos compulsivos (TOC) casi la totalidad de los encuestados lo clasificó como “emocional/psicológico”. Con respecto a la enfermedad de Giles de la Tourette la opinión estuvo repartida.

Repasemos ahora algunos conceptos, a la luz del conocimiento científico actual:

En la Miastenia gravis existen anticuerpos que bloquean, alteran, o destruyen los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular produciendo las consecuencias clínicas que todos conocemos.

En la Corea de Sydenhan (CS) también se acepta que autoanticuerpos, en este caso dirigidos contra el cuerpo estriado, son los responsables de las manifestaciones somáticas. Llamativamente en esta entidad, al igual que en el Síndrome Giles de la Tourette (ST) y en otras patologías donde se plantea el compromiso “orgánico” de los ganglios basales, es muy frecuente que los enfermos presenten síntomas obsesivos y conductas compulsivas. Está probado que existe comorbilidad entre CS y TOC y entre ST y TOC. También se ha demostrado mayor prevalencia de trastorno por déficit de atención en los pacientes con CS. En estudios post-mortem de algunos enfermos con CS fue posible demostrar cambios inflamatorios en los ganglios de la base y en menor medida en la corteza cerebral.

Actualmente se acepta que en algunas formas de TOC el mecanismo fisiopatológico responsable de los síntomas “psicológicos” (obsesiones y compulsiones) es la disfunción del núcleo caudado y del circuito córtico-estriado-tálamo-cortical y se postula que esta disfunción es producto, en algunos casos, de lesiones estructurales por el depósito de complejos inmunes.

Existe, por otra parte, un grupo de encefalitis parainfecciosas, entre las que se encuentra la entidad denominada **PANDAS** (**P**aediatric **A**utoimmune **N**europsychiatric **D**isorders **A**ssociated with **S**treptococcal **I**nfections), en las que suelen asociarse obsesiones y compulsiones junto con movimientos anormales de indudable origen en los ganglios basales (tics, discinesias, distonía, crisis de irritabilidad).

Numerosos estudios demuestran la mayor prevalencia de TOC, tanto en el ST como en la CS. Se ha demostrado, en animales de experimentación, que es posible inducir conductas compulsivas, utilizando agonistas dopaminérgicos y otras manipulaciones farmacológicas. Fue posible, también, crear un modelo transgénico en ratas (actuando sobre receptores dopaminérgicos) que reproduce en animales la asociación de ST y TOC.

En algunos trabajos, mediante estudios dinámicos del Sistema Nervioso (resonancia magnética funcional, tomografía por emisión de positrones), fue posible demostrar alteraciones funcionales en los ganglios basales y áreas asociadas, en los pacientes con TOC.

Como usted puede ver, en la medida que crece el desarrollo científico se derrumban antiguos paradigmas dualistas que separan la mente del cuerpo abordándolas desde lugares diferentes. ¿No cree que ha llegado la hora de pensar la salud y la enfermedad desde un lugar diferente, más amplio y abarcador?

# La Psico-Neuro-Inmuno-Endocrinología (PNIE).

## Una rama de la Neurociencia

Investiga las interrelaciones de los diferentes sistemas orgánicos, tomando como base el sistema psíquico, el sistema nervioso, el sistema inmunológico y el sistema endócrino.

Considera a los procesos mentales y emocionales como emergentes de la actividad biológica en su conjunto, y profundamente influenciados por lo genético, lo social y las experiencias de vida.

Se rige por fundamentos científicos sólidos, apoyándose en una rica y creciente información que permite sustentar la existencia de un **lenguaje neuroquímico** que vincula los principales sistemas reguladores de la biología.

**La PNIE es una disciplina científica que busca articular la comprensión médica y psicológica de la salud y la enfermedad.**

La PNIE propone que existen en el organismo humano cuatro sistemas reguladores principales: el **psicológico**, el **neuroológico**, el **inmunológico** y el **endocrinológico**.

- ❑ El **psicológico** es expresado por los circuitos límbico-paralímbico-pineal. Estas estructuras son las encargadas de la exteriorización de las conductas y de otorgarles el significado emocional a cada uno de los procesos cognitivos.
- ❑ El **neuroológico** se expresa por el Sistema Nervioso Central y el Periférico, fundamentalmente mediante neurotransmisores y neuromoduladores. Los neuromoduladores se encuentran en mayor número que los neurotransmisores e incluyen, entre otros, a los péptidos hipotalámicos, enterohormonas y citoquinas.
- ❑ El **endocrinológico** es el sistema de control expresado por los distintos ejes hipotálamo-hipófiso-periféricos. El hipotálamo, principal estructura neuroendocrina, se encuentra conectado con la neocorteza, con otras áreas cerebrales y con el sistema inmune. Produce factores de liberación que regulan la liberación de hormonas hipofisarias, las que a su vez regulan las hormonas periféricas. De esta forma se vinculan y regulan las conductas efectoras (endócrinas) con las aferencias viscerales y emocionales.
- ❑ El **sistema inmune** posee como principal función la discriminación entre lo propio y lo ajeno. Es importante recordar que el sistema inmune, al igual que el sistema nervioso, tiene capacidad de memoria y aprendizaje.

La influencia del SNC y del sistema endócrino sobre el sistema inmune queda demostrada por la presencia de receptores en leucocitos y órganos linfáticos para varias hormonas, factores hipotalámicos y distintos péptidos. Otro aspecto de esta interrelación es la inervación autonómica, mediante neurotransmisores, a todos los órganos inmunes. Así se explica que la acción hormonal pueda producir cambios inmunológicos y que el sistema inmune pueda, a su vez, originar modificaciones endócrinas.

El SNC produce varias citoquinas y está además a merced de las que le llegan atravesando la barrera hematoencefálica. Las células gliales son los inmunocitos del SNC, encargadas de producir las acciones citoquino-dependientes.

Está demostrada tanto la producción de citoquinas por las células endócrinas como la

producción de factores hipotalámicos y hormonales por las células inmunes. **Así, los linfocitos pueden considerarse verdaderas hipófisis periféricas.**

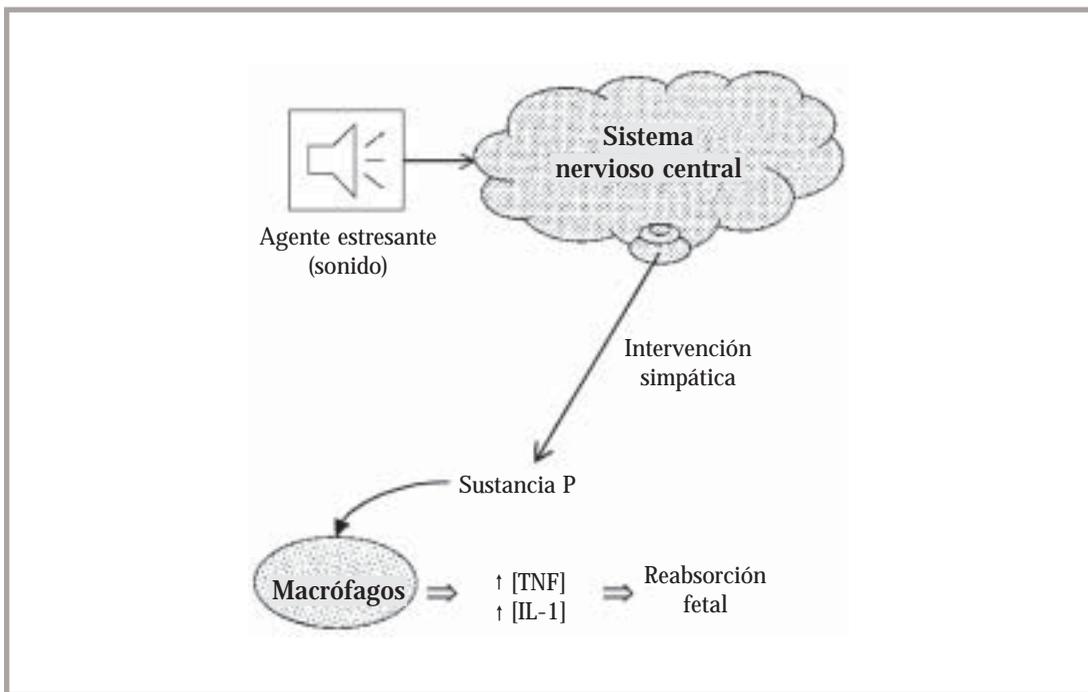
Una muestra evidente de la estrecha interrelación entre sistema inmune con el aparato psíquico, el sistema nervioso y el sistema endócrino puede verse en las situaciones de estrés, tanto agudo como crónico.

Existen varias evidencias de que el estrés conduce a una capacidad disminuida para combatir la infección. Por ejemplo, se ha comprobado que los estudiantes tienen más infecciones en la garganta alrededor del tiempo de exámenes. La actividad incrementada del eje hipotálamo pituitario adrenal (HPA) estimula la secreción de corticosteroides (tales como el cortisol) procedentes de la corteza adrenal, los cuales incrementan los niveles de glucosa en sangre e inhiben la liberación de interleuquinas (ILs) e interferones (IFNs), por lo que los linfocitos son menos respondedores a los agentes invasores y el organismo está más propenso a contraer la infección. Además, los esteroides favorecen el retorno de los linfocitos circulantes a los sitios de almacenamiento y destruyen los propios linfocitos induciendo apoptosis.

Ha sido evaluado el papel del estrés psicológico en la expresión de enfermedad en sujetos con infección respiratoria aguda por el virus influenza A, y reportaron que el estrés psicológico más alto (evaluado antes del desafío viral) estuvo asociado con una mayor intensidad de los síntomas y con concentraciones más elevadas de interleuquina-6 (IL-6) en respuesta a la infección. Esto corroboró que esta citoquina se asocia con el estrés y con los síntomas de enfermedad. Por otro lado, un estudio realizado en niños con infecciones respiratorias altas, donde se evaluaron los efectos de los eventos vitales, el apoyo social y la capacidad de afrontamiento psicológico, demostró que el impacto del estrés sobre la vulnerabilidad a las enfermedades infecciosas en niños está condicionado por el afrontamiento psicológico y recursos sociales y que diferentes factores psicológicos influyen en la ocurrencia y duración de las infecciones.

Experiencias con animales permiten comprobar en el laboratorio los mecanismos íntimos que subyacen en la respuesta neuro-endócrina-inmune del estrés. Un ejemplo de la misma es el **modelo de aborto por estrés en ratones** (*Figura 1*). La figura gráfica cómo un estímulo sonoro intenso, actuando como agente estresante, produce el aborto en un ratón grávido y describe los mecanismos fisiopatológicos que conducen al mismo. Podemos ver como el agente estresante (en este caso un ruido) desencadena una cascada de eventos que comienza con hiperestimulación simpática con liberación de Sustancia P (como cofactor de la noradrenalina) en las terminales sinápticas adrenérgicas. La sustancia P actúa sobre los macrófagos favoreciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias (FNT –factor de necrosis tumoral– e IL1 –interleucina 1) y son estas sustancias las responsables finales de la reabsorción fetal. Lo interesante es que esta reacción puede ser abolida actuando sobre diferentes puntos de la cascada: bloqueando las mencionadas citoquinas, bloqueando el sistema simpático y mediante antagonistas de la sustancia P.

- Figura 1 -  
Modelo de aborto por estrés en ratones



Extraída de Purves. *Invitación a la Neurociencia*.

Los efectos negativos del estrés sobre la susceptibilidad a las enfermedades se han reflejado no sólo en las infecciones respiratorias clínicas virales en los humanos, sino también como un cofactor en la reactividad de los herpes virus latentes. Se ha observado que la inmunidad mediada por células (IMC) está significativamente afectada por productos de los sistemas nervioso y endócrino, y los estudios que han explorado los efectos del estrés sobre la patogénesis viral y la inmunidad han determinado que las respuestas neuroendócrinas influyen profundamente en la IMC durante la infección viral. La depresión de la respuesta inmune celular altera la respuesta inflamatoria en el sitio de la replicación del virus y suprime la respuesta de IL-2 en el bazo y ganglios linfáticos.

Investigaciones realizadas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), han demostrado que el hecho de que estos enfermos conozcan que se encuentran infectados por el virus, puede ser un factor estresante suficiente para producir un estado de inmunodepresión capaz de incrementar el grado de vulnerabilidad a la acción del virus y de favorecer la enfermedad, por lo que el estudio de la evaluación del impacto psicológico de la infección, debe incluir el diagnóstico de enfermedad amenazadora para la vida como un incidente traumático que puede conducir a un trastorno de estrés postraumático con progresión al SIDA. En estos pacientes también se han estudiado los efectos del estrés, síntomas depresivos y apoyo social sobre la evolución a enfermedad por VIH, y se ha observado que la progresión más rápida al SIDA está asociada con un mayor número de eventos vitales estresantes, mayores síntomas depresivos y menor apoyo social. Resultados similares se han encontrados entre pacientes asintomáticos infectados por VIH, donde demostraron que la morbilidad psicológica estuvo asociada con un patrón de comportamiento de la enfermedad caracterizado por convencimiento de progresión de su patología, irritabilidad, disforia, percepción psicológica de estar enfermo y baja negación, en tanto que la capacidad individual para expresar emociones, niveles adecuados de apoyo social y bajos niveles de depresión, influyeron en una mejor adaptación a la enfermedad.

El estrés vital y la depresión pueden estar asociados con niveles sanguíneos alterados de neuropéptidos liberados por el SNC, que incluyen la **sustancia P**, la cual actúa como un neurotransmisor en la conducción de estímulos propioceptivos y es un modulador de la neuroinmunorregulación. Existen fuertes evidencias que demuestran que en los pacientes con SIDA con síntomas de ansiedad, estrés y/o depresión, la sustancia P desempeña un importante papel en su fisiopatología, ya que puede aumentar la susceptibilidad de las células inmunes a la infección por VIH y modular las funciones de estas células de una forma que puede afectar el curso de la enfermedad.

**Muchas enfermedades autoinmunes comparten dos características comunes: la desregulación del Sistema Inmunológico (SI) y la alteración de las vías del estrés.**

El eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema nervioso simpático (SNS) regulan la respuesta inmune a través de la liberación de corticosteroides y de norepinefrina (NA), respectivamente. Estos neuroinmuno-mediadores actúan sobre células inmunes como los macrófagos por la vía de receptores adrenérgicos alfa o beta sobre su superficie, para modular la producción de importantes citoquinas regulatorias, y generalmente actúan inhibiendo la inflamación. Sin embargo, bajo determinadas circunstancias, la NA promueve la inflamación a través de la interacción con receptores adrenérgicos alfa-1 de los macrófagos y el subsecuen-

te incremento en la producción de factor de necrosis tumoral alfa (FNT). Aunque los macrófagos normalmente no expresan estos receptores, la expresión del mismo sobre la membrana plasmática de macrófagos y monocitos ocurre en algunos estados de enfermedad. A través de estos mecanismos, el eje HPA y el SNS influyen en el curso y la progresión de la artritis reumatoidea y probablemente desempeñan funciones importantes en la patogénesis de esta. Por consiguiente, los agentes terapéuticos que actúen en la modulación de las vías neurales que normalmente regulan la homeostasis del SI, pueden resultar beneficiosos para el tratamiento de la AR y de otras enfermedades autoinmunes.

# Desarrollo y experiencias de vida

El recién nacido presenta una serie de programas automáticos que necesita para llevar a cabo sus procesos fisiológicos esenciales. Pero para transformarse en un individuo racional y emotivo, capaz de autovalerse y adaptarse a la sociedad en la que vivirá, necesita relacionarse con otras personas y con el medio que lo rodea. Para poder desarrollarse adecuadamente, cada una de sus estructuras sensitivas necesitan ser estimuladas y, en la medida que esto ocurre, se van ligando (asociando) diferentes estímulos con una o más respuestas específicas. Se van constituyendo de esta manera los denominados **patrones estímulo-respuesta**.

Al mismo tiempo que se produce el desarrollo del sistema nervioso, se van produciendo cambios madurativos en el resto de los sistemas orgánicos. Ahora bien, estos cambios no ocurren en paralelo, por el contrario, existe un estrecho interjuego dinámico de manera tal que cada sistema ejerce netas influencias sobre el desarrollo del otro. Esto quiere decir que la maduración lleva implícita la integración.

**La maduración lleva implícita la integración.**

Las respuestas, en consecuencia, van siendo cada vez más complejas e integradas y se van asociando **preferencialmente** con determinados estímulos específicos. Es de destacar que cada vez que una estructura sensitiva es estimulada, responderá, en mayor o menor medida, la totalidad del sistema PNIE.

Es importante tener en cuenta que estos patrones preferenciales de respuesta se esculpirán en la estructura orgánica de cada sujeto, y si bien pueden ser influenciados por la voluntad, van a verse facilitados cada vez que estén presentes el o los estímulos que les dieron origen.

Dicho de otra manera: durante el desarrollo se van formando vías facilitadoras, que relacionan una respuesta con uno o más estímulos específicos, de manera tal que ante la presencia de el o los "estímulos gatillo" estará facilitada una respuesta dada. Cada vez que el estímulo "x" esté presente, la respuesta "a" será la más probable.

Veamos un ejemplo en relación con uno de los casos clínicos planteados al inicio de este material:

Ante el estímulo "x" (ver sangre) se produce la respuesta "a" (desmayo). Es muy probable que para que "x" produzca la respuesta "a" por primera vez, haya sido necesario que exista un factor predisponente genéticamente heredado (vulnerabilidad genética o 1<sup>er</sup> impacto). Luego, las preguntas que surgen son: ¿por qué si existen muchos individuos que tiene la misma vulnerabilidad, algunos la expresan y otros no?, ¿por qué algunos la expresan solo esporádicamente y otros lo hacen en forma recurrente?, ¿por qué la repetición de los episodios favorece la aparición de otros nuevos desencadenando un círculo vicioso?, ¿por qué, a posteriori, aparecen otros estímulos (diferentes de "x") que desencadenan la respuesta "a"?

**Se aprende "orgánicamente" a responder frente a un estímulo.**

Algunos de estos interrogantes pueden ser explicados a partir de la **teoría del condicionamiento** y de los mecanismos de **plasticidad sináptica**.

El **condicionamiento clásico**, fue descrito por Pavlov hace más de 100 años. Este científico demostró que un perro podía ser condicionado a responder con salivación si se

asociaba un estímulo no condicionado (comida) con otro condicionado (timbre). Luego de varias sesiones de entrenamiento, cada vez que el animal escuchaba el timbre se producía la salivación. Es decir había aprendido a establecer una relación entre el timbre y la comida.

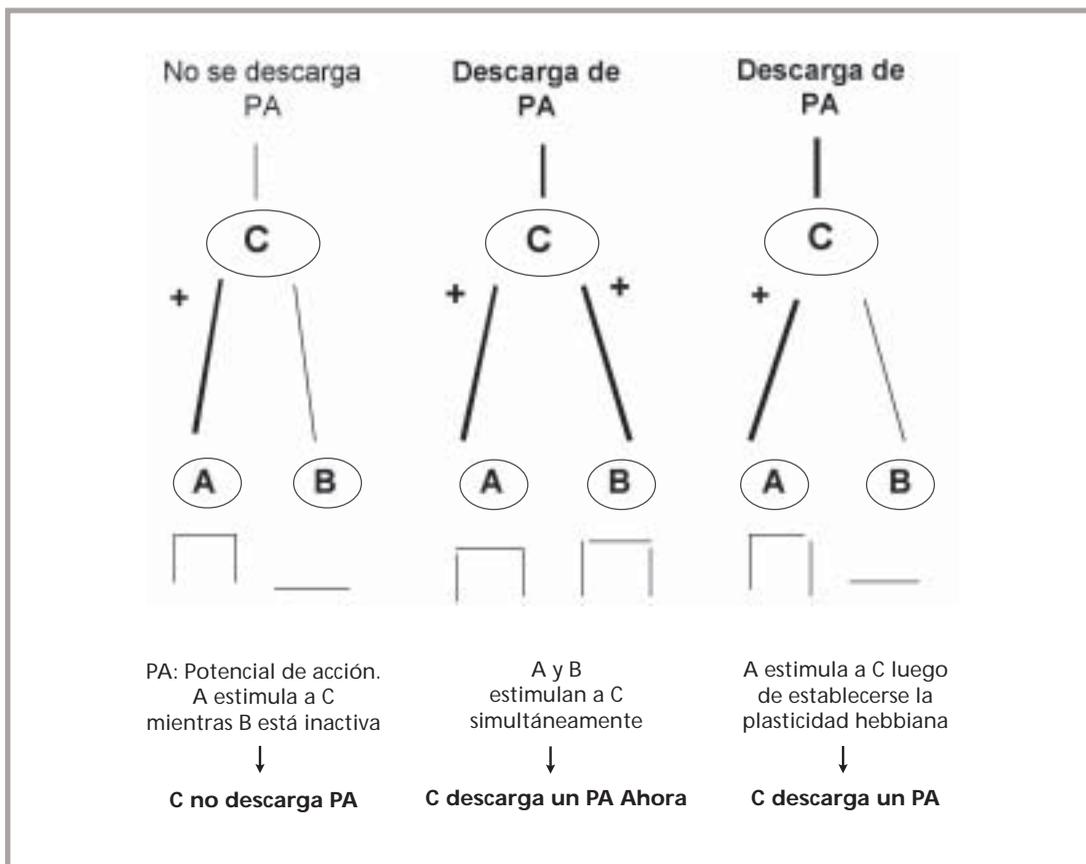
La Neurociencia puede hoy dar cuenta de los mecanismos fisiológicos que subyacen en este proceso a través del mecanismo de plasticidad sináptica.

## Plasticidad sináptica

Este proceso fisiológico, aplicado inicialmente a la memoria y luego extendido a otras respuestas biológicas, fue descrito por primera vez en 1949 por Donald Hebb, un gran psicólogo canadiense, quien planteó por primera vez que el aprendizaje podría tener lugar en las sinapsis. Imaginemos dos neuronas, "x" e "y", que están conectadas entre sí anatómicamente pero que tienen una conexión sináptica débil. Es decir, cuando "x" descarga un impulso eléctrico, "y" potencialmente podría descargarlo a su vez, pero no lo hace. Sin embargo, si en algún momento, "y" produce una descarga cuando le llegan los impulsos de "x", algo sucede entre estas dos células: se crea un enlace funcional. Como consecuencia, la próxima vez que "x" descargue impulsos, habrá aumentado la probabilidad de que "y" también produzca una descarga. La conexión entre dos células que se consolida de este modo se denomina sinapsis hebbiana y es expresión directa de la plasticidad sináptica.

Actualmente la plasticidad sináptica es la teoría preferida sobre el modo en que funcionan el aprendizaje y la memoria en las células individuales cerebrales. Como indica la ilustración (*ver Figura 2*), la plasticidad hebbiana tiene lugar entre dos células (A y C), si éstas producen una descarga al mismo tiempo. En la ilustración, A no activa normalmente a C, pero B sí activa a C. Por lo tanto, si B hace que C produzca una descarga y resulta que A produce una descarga al mismo tiempo, algo ocurre en el enlace entre A y C, de forma que A adquiere la capacidad para producir una descarga en C por sí sola. La naturaleza exacta de lo que ocurre entre A y C continúa siendo un misterio. Sin embargo, los últimos estudios de neurobiología han identificado un mecanismo que hace posible la plasticidad hebbiana. Este mecanismo se llama **Potenciación a Largo Plazo (PLP)**, e intervienen en él, el neurotransmisor glutamato y sus receptores.

- Figura 2 -  
Plasticidad Hebbiana



Adaptado de Ledoux. *El cerebro emocional* (ver explicación en el texto).

Explica, además, cómo otros estímulos que coinciden temporariamente con el original, son también potencialmente capaces de generar la misma respuesta.

Volviendo al ejemplo clínico: “ver sangre” fue el estímulo que desencadenó el desmayo por primera vez. Es probable que “ver sangre” haya tenido para ese niño connotaciones especiales (en relación con sus experiencias de vida) y es probable también, que exista un factor de vulnerabilidad genética (la predisposición a padecer síncope tiene una marcada prevalencia familiar). Si existiese solamente la vulnerabilidad genética, lo esperable es que el episodio no vuelva a repetirse o lo haga solo excepcionalmente. Pero si existiesen otros factores que favorecen la expresión de la vulnerabilidad (experiencias de vida traumáticas, por ejemplo), puede suceder que el estímulo quede fuertemente asociado con la respuesta. En esas condiciones, puede ocurrir también, que otros estímulos presentes en el ambiente queden consciente o inconscientemente ligados al estímulo original y sean capaces de generar la misma respuesta (el desmayo). Es así como un olor o un ruido presentes en la escena en el momento del hecho, pueden, a posteriori, desencadenar el desmayo.

**El fenómeno de PLP es el mecanismo biológico que subyace en la consolidación de muchas conductas, el responsable de su repetición y de su permanencia a lo largo del tiempo.**

Otro mecanismo por el cual pueden quedar asociados estímulos y respuestas, es a través de las **interocepciones**. Las interocepciones son experiencias sensitivas que hacen conscientes reacciones corporales adaptativas que en general permanecen por debajo del plano de la conciencia. Una situación de amenaza pone en marcha la Respuesta General de Adaptación (ver más adelante), aumentan la frecuencia cardíaca y respiratoria, aumenta el flujo sanguíneo hacia los músculos y el cerebro y disminuye la irrigación del aparato digestivo. La mayoría de las personas no registra estos cambios fisiológicos en el plano consciente. Otras, en las que existe un estado de hiperalerta patológico, están excesivamente pendientes de las modificaciones que se producen en su interior corporal, hacen conscientes estos cambios fisiológicos y los registran estos como: "nudos en el estómago" "opresión precordial" "ahogos", "sofocos". De esta manera, cada vez que se sienten en situación de amenaza ponen en marcha la RGA experimentan las referidas sensaciones corporales. Posteriormente, estas sensaciones corporales (interocepciones), pueden transformarse en sí mismas en estímulos condicionados. Así como el perro de Pavlov cada vez que escuchaba el timbre aumentaba la salivación porque lo relacionaba, inconscientemente, con la comida; estas personas cada vez que registran tales interocepciones pueden experimentar una respuesta patológica, un desmayo por ejemplo.

Situación de amenaza → RGA → síntomas → respuesta patológica

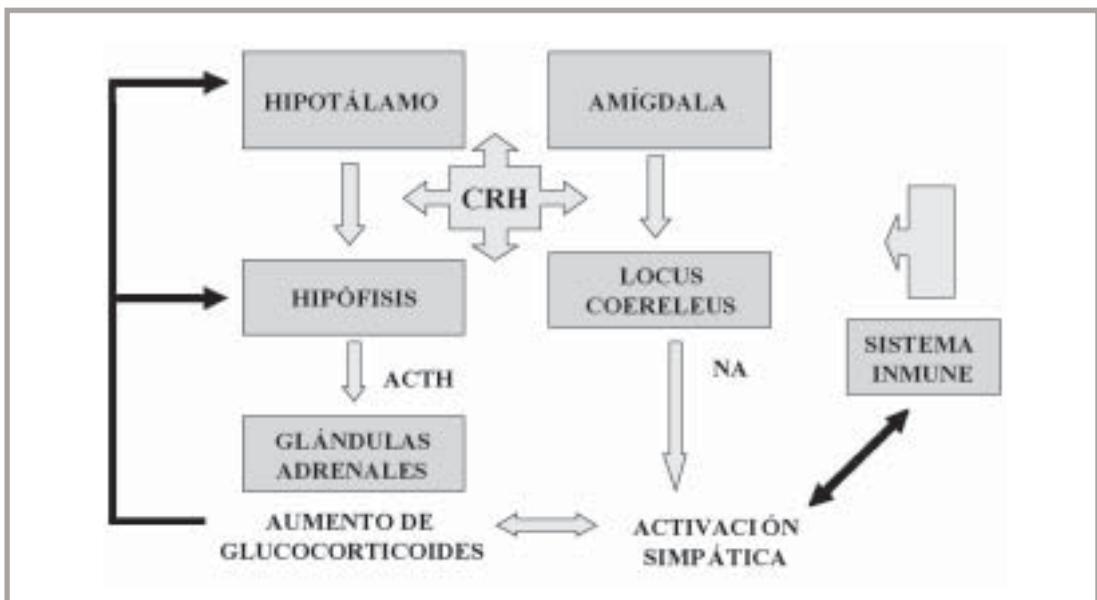
## La respuesta general de adaptación

Cuando un individuo evalúa que puede comprometerse su integridad o se siente en situación de peligro, pone en marcha mecanismos fisiológicos adaptativos para prepararse para la lucha o la huida. Este mecanismo, presente en todos los seres vertebrados, recibe el nombre de Respuesta General de Adaptación (RGA)

La RGA es un mecanismo adaptativo, que permite al organismo prepararse para enfrentar las situaciones de amenaza. La vía final común de este proceso fisiológico es el aumento de la actividad simpática y la liberación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (*Figura 3*).

- Figura 3 -

### Respuesta General de Adaptación



La liberación de CRH por la amígdala inicia la cascada que produce aumento de la actividad adrenérgica y suprarrenal. El sistema inmune participa activamente en la modulación de la respuesta.

Cuando la situación de peligro cesa o el animal desarrolla estrategias de afrontamiento adecuadas, los valores de catecolaminas y cortisol recuperan sus valores basales.

Como anteriormente se mencionó, la presencia de la RGA es indispensable para el mantenimiento de la vida. Pero así como necesita de un "encendido" (estímulos que la pongan en marcha), necesita imperiosamente de un "corte" que retorne los parámetros fisiológicos modificados a sus niveles basales.

**La puesta en marcha de la RGA determina, en consecuencia, aumento de los niveles plasmáticos de adrenalina y de cortisol.**

Las personas que padecen enfermedades relacionadas con el estrés, presentan una facilitación en el encendido de la RGA y una dificultad para recuperar los parámetros fisiológicos basales una vez que la situación de amenaza ha sido superada. Es común que presenten aumento crónico y sostenido de los niveles de catecolaminas y de cortisol, lo que implica importantes repercusiones a largo plazo.

Retomemos el ejemplo del paciente del caso clínico número 1.

El niño presentaba (entre otros síntomas) episodios de pérdida de conocimiento compatibles con **Síncope vaso-vagal (SVV)**

Ha sido demostrado que la pérdida del conocimiento (desmayo) en los pacientes con SVV, es mediada por disfunción del Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Se acepta que un balance inadecuado en la relación simpático-parasimpático es el responsable de la **hipotensión arterial y la bradicardia**, que son las que conducen, finalmente, a una disminución de la irrigación cerebral y al síncope. Resulta que en el momento en el que más se necesita de la actividad simpática, el organismo "se equivoca" y responde con actividad parasimpática.

De lo anterior se desprende que el individuo que padece SVV en forma recurrente presenta alteraciones en la RGA, o lo que es lo mismo: dificultades para responder a las situaciones de amenaza. Si coincide una situación de estrés emocional o ambiental con una situación de estrés ortostático (se encuentra parado o sentado) puede responder con bradicardia e hipotensión. Para ser más precisos, esta modalidad de respuesta anormal tiene dos etapas: en la primera hay una reactividad simpática exagerada y durante la segunda tiene lugar el predominio parasimpático. Es como si consumiera la totalidad de su reserva simpática para enfrentar la situación de conflicto, resultando de esta manera un agotamiento de la misma, dando lugar, secundariamente, al predominio parasimpático (responsable de la bradicardia y la hipotensión). Erróneamente se denomina a estas personas vagotónicas, cuando en realidad su problema es la hiperexcitabilidad simpática, a la hora de responder ante una situación amenazante.

Si esta respuesta inapropiada se consolida, cada vez que el paciente esté frente al estímulo "x" o que experimente las sensaciones corporales a las que ya hicimos mención (interocepciones) el resultado final será el mismo: la respuesta "y" (el desmayo) se verá facilitado.

Suele ocurrir posteriormente, que otros estímulos evaluados como amenazantes, son capaces de desencadenar la misma respuesta (difusión del condicionamiento).

Es importante destacar que los pacientes que padecen SVV **en forma recurrente** presentan dimensiones cognitivas de tipo ansioso (evalúan como conflictivas situaciones que para otras personas no lo son), son hipervigilantes, tienen escasos recursos de afrontamiento y es muy frecuente el antecedente de historias de vida con experiencias traumáticas.

Queda así favorecida una situación patológica (responder con bradicardia e hipotensión ante las situaciones de amenaza) que tiene connotaciones biológicas, psicológicas y sociales. La vulnerabilidad genética (predisposición innata) no alcanza, por sí sola, para producir la enfermedad.

Decimos que un paciente que padece episodios SVV, está enfermo, cuando los episodios se repiten con periodicidad y se dan las otras condiciones que hemos explicitado. Unos pocos episodios aislados solo expresan su vulnerabilidad genética y no constituyen por sí mismos enfermedad.

## Vulnerabilidad y resiliencia

¿Por qué situaciones traumáticas similares, producen diferente impacto en las distintas personas?

Más allá de que cada individuo es único e irrepetible, es interesante analizar aquí, los conceptos de **vulnerabilidad** y **resiliencia**.

Dentro de la medicina, entendemos por **vulnerabilidad** a la predisposición que tiene una persona para padecer una o más patologías específicas. Sabemos que los factores genéticos y medioambientales juegan un rol capital en la mayor o menor expresión de la vulnerabilidad, pero cada vez se conocen mejor cómo los factores personales (experiencias de vida) y socioculturales contribuyen a condicionarla.

El término **resiliencia** fue tomado de la física y habla de la capacidad que tiene un material de volver a su estado original una vez que fue deformado. Cuanto mayor resiliencia tenga un material mayor posibilidad tendrá de recuperar su estado original.

En medicina, entendemos por resiliencia: aquellas capacidades que desarrolla un individuo para sobreponerse de las experiencias negativas por las que pueda atravesar.

Ya se discutió y enfatizó, cómo las experiencias de vida condicionan el funcionamiento global del organismo. Se sabe también que cuanto más tempranas hayan sido estas experiencias traumáticas, mayor es la probabilidad y la profundidad de la repercusión orgánica.

Si un individuo ha desarrollado factores resilientes contará a su favor con mecanismos protectores que le permitirán sobrellevar mejor la situación estresante y mitigará, de alguna manera, la magnitud de la repercusión. Estará mejor preparado para afrontar la situación, contará con mayor cantidad y calidad de recursos y le resultará menos costoso recuperar su homeostasis.

Son numerosos los trabajos científicos que demuestran, en animales de experimentación, cómo situaciones estresantes ocurridas tempranamente en el desarrollo, producen repercusiones biológicas cualitativas y cuantitativas, principalmente hiperactivación sostenida del Eje HPA e hiperactividad simpática, que se mantienen hasta que el animal alcanza la vida adulta. Estos son ejemplos claros de cómo situaciones traumáticas, ocurridas en un **determinado período del desarrollo** (varía en las distintas especies) favorecen condiciones de vulnerabilidad.

# Emocionalidad y estrés

La neurociencia considera a las emociones como producto emergente de la actividad de la red PNIE. Considera que, más allá de características particulares de cada individuo, los diferentes estados emocionales tienen su propio correlato PNIE. De ello se desprende que: cualquier modificación biológica (espontánea o provocada) en el funcionamiento de la red repercutirá en el estado emocional de la persona. Así influirán sobre la emocionalidad las alteraciones de cualquiera de los sistemas que la conforman. Es posible entender entonces como patologías endócrinas e inmunes, entre otras, alteran el estado psíquico de un individuo.

Es innegable que las experiencias de vida condicionan el estado emocional, por lo tanto: las experiencias de vida producen cambios biológicos en el sistema neurológico, en el endócrino y en el inmune. Sin lugar a dudas, la psicoterapia, cuando es efectiva, modifica la emocionalidad. Entonces: la psicoterapia, no solo produce cambios subjetivos sino que también modifica parámetros biológicos. Dicho de otra manera: una palabra, un gesto, una caricia, una bofetada modificarán finalmente la química corporal.

**Las experiencias de vida producen cambios biológicos en el sistema neurológico, en el endócrino y en el inmune.**

**La psicoterapia, no solo produce cambios subjetivos sino que también modifica parámetros biológicos.**

**Una palabra, un gesto, una caricia, una bofetada modificarán finalmente la química corporal.**

## Anatomía funcional del Sistema Psicológico/Emocional

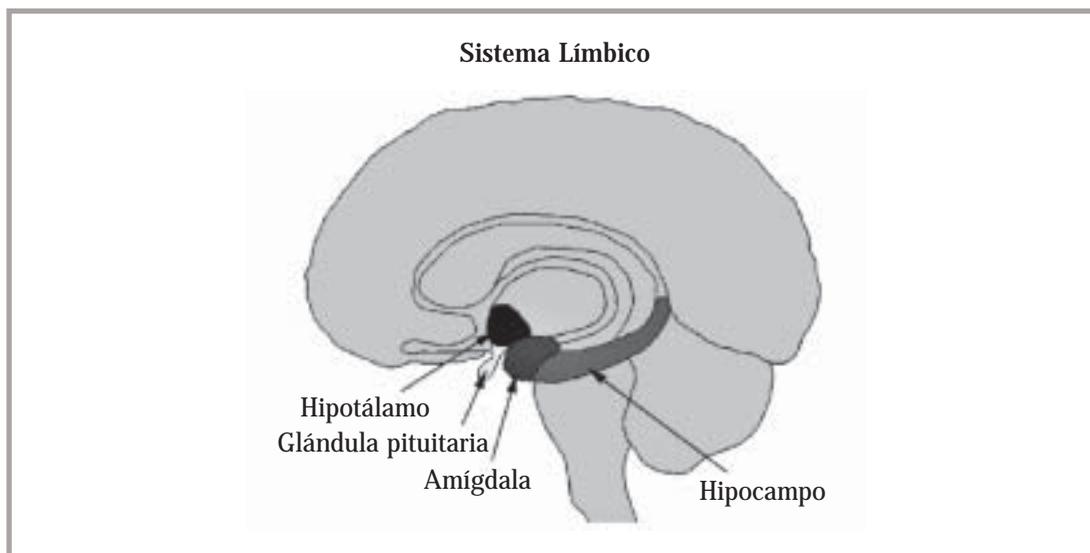
Para entender mejor el fenómeno de la emoción es necesario partir de las estructuras involucradas en el proceso. La parte más primitiva del SN, compartida con todas las especies vertebradas, es la médula y luego el tronco o tallo cerebral (bulbo, protuberancia, mesencéfalo). Esta raíz regula principalmente las funciones vitales básicas como la respiración, la actividad del aparato cardiovascular, el ritmo sueño-vigilia y el metabolismo de los otros órganos del cuerpo. No se puede decir que este cerebro primitivo piense o aprenda; más bien es un conjunto de reguladores preprogramados que mantienen el organismo funcionando como debe, asegurando la supervivencia.

Según Goleman (1996) a partir del tallo cerebral, surgieron los centros emocionales básicos (diencéfalo y sistema límbico) y a partir de estas áreas emocionales evolucionaron para formar el cerebro pensante o "neocorteza". El hecho de que el cerebro pensante haya surgido del emocional deja entrever la relación existente entre pensamiento y sentimiento. El cerebro emocional es principalmente subcortical y existió mucho antes que el racional, que es el encargado de comprender y comparar lo que perciben los sentidos.

Todas las emociones tienen un componente sensitivo o afectivo y uno motor o de acción, o lo que es lo mismo, **la emoción se siente y se expresa**. En el cerebro se describen dos sistemas o circuitos que se intercomunican y comparten estructuras que sirven como centros de integración de respuestas emocionales y otras que funcionan como centros superiores, donde se establece la percepción emocional, pero que sin duda alguna son los más implicados en todo lo que compete con el proceso de la emoción. Son ellos: el Circuito de Papez y el Sistema Límbico (*Figura 4*).

– Figura 4 –

## Representación esquemática de las principales estructuras del Sistema Límbico



James Papez, neuroanatomista norteamericano, siguiendo los estudios de sus antecesores, señalaba que el hipotálamo era el “centro” de la emoción. Su mayor preocupación era explicar la relevancia de esta estructura con el resto del cerebro, principalmente con la corteza cerebral y es así que en 1937 describe el circuito emocional de Papez.

Papez sugirió que determinadas estructuras participaban en la transferencia de información desde el hipotálamo hacia la corteza cerebral más antigua y de aquí de nuevo al hipotálamo de la siguiente manera: la emoción se elabora en el hipocampo, es transmitida por el fórnix hasta los cuerpos mamilares del hipotálamo; por la vía mamilotalámica se dirige al tálamo y del tálamo al gyrus cíngulo, donde se ejecuta la respuesta frente a la emoción. Nótese que sólo se hablaba de un componente motor para la emoción.

Años más tarde, Mac Lean amplió el sistema anterior al incluir otras estructuras y retomó el término de Sistema Límbico, ya utilizado por Broca anteriormente. Desde el punto de vista funcional, este sistema se encarga de las transacciones entre los estímulos del medio, los impulsos y las reacciones internas primitivas o viscerales que se representan en el hipotálamo del individuo.

El circuito de Papez contemplaba originalmente las siguientes estructuras: hipotálamo, hipocampo, fórnix, cuerpos mamilares y gyrus cíngulo. Aunque no tenía en cuenta la amígdala, la reseñaremos para describir el proceso de elaboración, transporte, percepción y respuesta de la emoción.

El hipotálamo se localiza en ambos lados de la porción inferior del tercer ventrículo, junto con el tálamo, formando el diencefalo. Guyton (1996), anota que el hipotálamo es considerado anatómicamente en ocasiones, una estructura distinta del sistema límbico, pero fisiológicamente es uno de los elementos centrales del mismo. Esto se ha demostrado con la manipulación mecánica o eléctrica de los diferentes núcleos que lo conforman y generan crisis emocionales contrarias por la sobreestimulación del simpático o la inhibición del mismo, dando conductas de diferentes tipos, como: euforia; hambre voraz o inapetencia; temor; sensibilidad al frío o al calor; ciclo circadiano alterado; comportamiento sexual alterado, entre otros.

El hipocampo es la porción interna y más antigua de la corteza temporal y base del Sistema Límbico. Tuvo su origen como parte de la corteza olfatoria. Para Papez era sólo el sitio donde se elaboraba la emoción. Él ignoraba su función relacionada con la memoria tiempo-espacio, la memoria a corto plazo, el aprendizaje, y por lo tanto con la fijación de recuerdos de situaciones ya vividas y aprendidas.

La amígdala es un complejo de núcleos situados inmediatamente por debajo de la corteza del polo anterior de cada lóbulo temporal. Tiene abundantes conexiones con el hipotálamo de tipo bidireccional. Tiene relación con la memoria olfatoria y con la inhibición o control de ciertas conductas tales como: sed, hambre y sexo, pero recientemente, Mora (1996) entre otros, ha descrito funciones importantes como centro receptor de estímulos externos e internos que despiertan la respuesta emocional y como centro efector de un conjunto de elementos que conforman dicha conducta.

Tanto lesiones como la estimulación eléctrica de la amígdala provocan cambios en la respuesta vegetativa y en la expresión de la conducta emocional similares a los que se producen cuando se lesiona o se estimula el hipotálamo (hiperfagia, aumento del deseo sexual, polidipsia, piloerección, etc.). La amígdala emite conexiones hacia estructuras subcorticales y corticales como el hipotálamo y las cortezas prefrontal y el gyrus cíngulo.

Las conexiones de la amígdala con estos sitios son muy importantes, ya que ésta puede interpretar la información sensorial que a ella llega en el contexto de los objetivos específicos de la especie. Las conexiones con el hipotálamo y tallo cerebral desencadenan respuestas integradas vegetativas y hormonales, mediante las cuales el organismo se prepara para ejecutar las respuestas apropiadas, incluso antes de que los estímulos se hagan conscientes. Las conexiones con la corteza involucran a la conciencia, la atención y la reflexión, elementos que influyen sobre el estado emocional; pero que también se ven influenciados por las emociones.

Goldar (1997), describe además, vías de conexión no estudiadas funcionalmente, que se dirigen desde el hipotálamo hacia el gyrus cíngulo anterior, para darle motivación al acto, para que nuestras expresiones, nuestras consumaciones y nuestras búsquedas tengan un biotono, una motivación; y al mismo tiempo una que va al gyrus cíngulo posterior, para que nuestras impresiones sensoriales sean conmovionantes o impresionantes.

Se debe entender por motivación un conjunto cenes-tésico (sensación general que tenemos de la existencia de nuestro cuerpo, independiente de los sentidos) integrado por los apetitos y los estados generales corporales de bienestar o malestar. Este conjunto de apetitos y estados son regulados en el organismo por el hipotálamo, ya explicado anteriormente. Esto nos lleva a considerar la emoción desde dos puntos de vista: la emoción como acto y la emoción como sensación.

**Otro componente importante del proceso de la emoción es la motivación.**

## Fisiopatología del estrés

Como ya se ha mencionado, ante una situación de amenaza se pone en marcha la RGA o lo que es lo mismo: la respuesta de estrés. Esto significa que la reacción de estrés no solo es una respuesta normal, sino que su ausencia es incompatible con la vida. Entonces cuando hablamos de respuestas inadecuadas ante situaciones de conflicto deberíamos hablar más bien de distrés. De todas maneras, como el término estrés ha sido vulgarmente incorporado como situación patológica, seguiremos utilizando el mismo término (estrés) para referirnos a la situación desadaptativa (distrés).

Definimos entonces al estrés como una relación particular entre el individuo y el entorno que es evaluado como amenazante o desbordante para sus recursos y que pone en peligro su bienestar. Para que la enfermedad tenga lugar un elemento patógeno debe unirse con un organismo susceptible. Por lo tanto es la relación organismo-ambiente la que determina la condición de enfermar. Una situación será vivida como estresante cuando, siendo ésta significativa y valiosa para el individuo, no disponga de los recursos necesarios para poder hacerle frente o no los ponga en práctica adecuadamente.

Independiente de la causa que le dio origen, el estrés lleva implícito una ruptura de la homeostasis y va tener repercusiones en la totalidad de la economía corporal. De esta manera van a estar afectados todos y cada uno de los sub-sistemas PNIE. Por razones de extensión abordaremos aquí sólo algunas de sus repercusiones mórbidas.

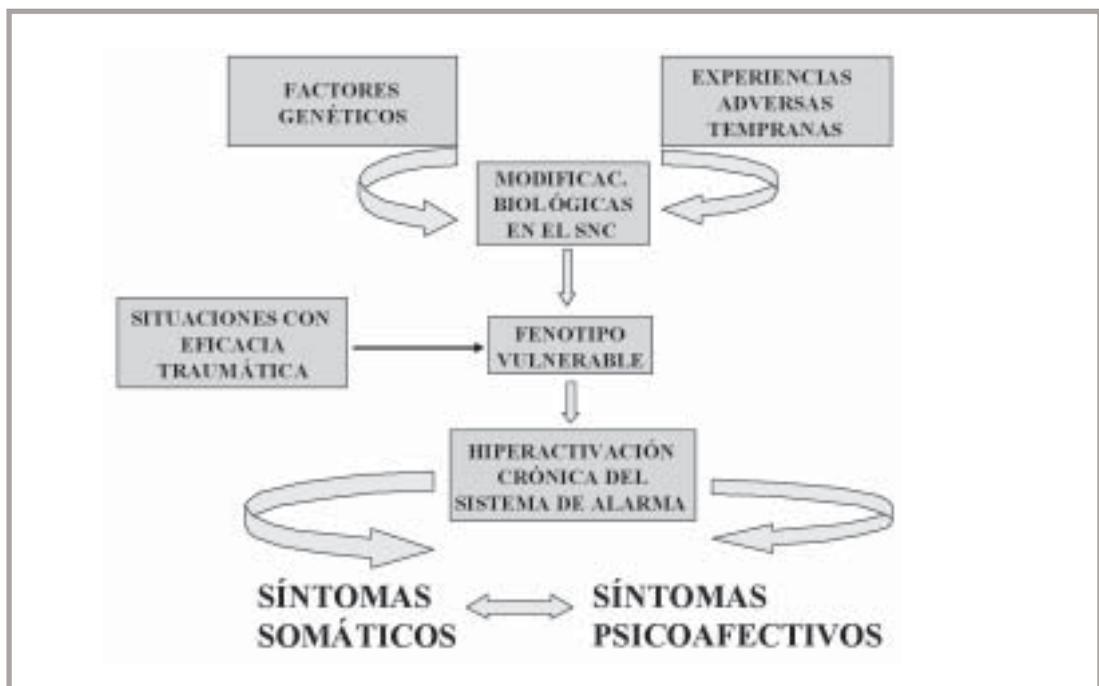
Analizaremos, a continuación, el papel que desempeña el **eje hipotálamo-pituitario-adrenal (eje HPA)** en la fisiopatología del estrés, sin dejar de remarcar que intervienen en mayor o menor medida el resto de los ejes endócrinos y la totalidad del Sistema PNIE. En realidad más que de eje HPA, deberíamos hablar de eje córtico-límbico-hipotálamo-pituitario-adrenal (**CLHPA**). Como se desarrolló en el apartado anterior, son innegables las relaciones anatómicas entre ciertas regiones de la corteza cerebral y de las estructuras límbicas y los diferentes ejes endócrinos. Es así que la actividad mental, a través de los mecanismos de plasticidad sináptica, produce modificaciones neuroquímicas y fisiológicas en el cerebro con modificaciones en las redes neuronales.

Una de las hormonas mejor estudiadas en el estrés crónico es el **cortisol**. El aumento sostenido de esta hormona 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-pituitario-adrenal.

En el estrés crónico se produce un **estado patológico de activación** (Figura 5) con efecto deletéreo para la salud. La RGA estará hiperfuncionante debido a: a) hipersensibilidad en el "encendido" (situaciones relativamente banales podrán ponerla en marcha) y b) dificultades para el "apagado" (una vez puesta en marcha costará mayor dificultad recuperar sus condiciones basales de funcionamiento).

**La RGA estará hiperfuncionante debido a hipersensibilidad en el "encendido" y dificultades para el "apagado".**

- Figura 5 -  
Fisiopatología del estrés.



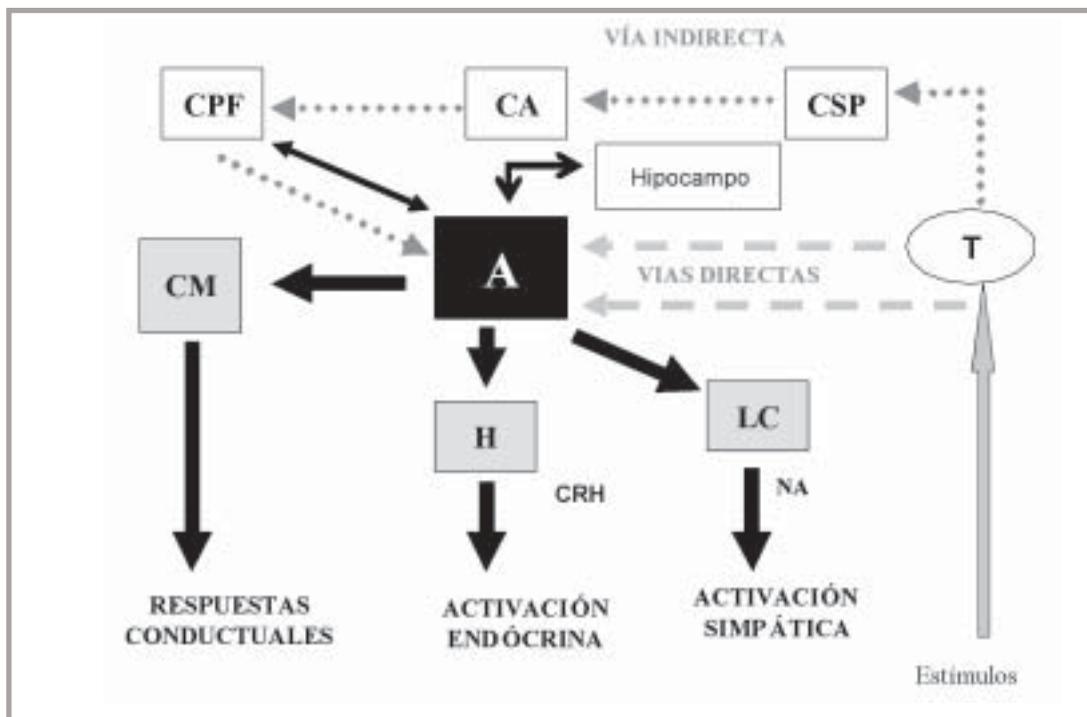
La figura muestra cómo los factores genéticos y los factores psicosociales se conjugan para alterar la RGA y producir los síntomas del estrés.

Hoy se conoce el importante papel de la **amígdala** cómo integrador de las respuestas endócrinas, neurovegetativas y conductuales de defensa y su rol protagónico como estructura anatómica principal de la RGA.

La estimulación amigdalina produce aumento en la secreción de CRH (hormona liberadora de corticotrofina) por el hipotálamo. La CRH, a su vez, estimula: por un lado, la secreción de ACTH (adenocorticotrofina) por la hipófisis y ésta actúa sobre la glándula adrenal aumentando la producción de cortisol; por el otro, actuando sobre el locus coeruleus (principal centro simpático) aumenta la actividad simpática.

Se acepta en la actualidad que en el individuo crónicamente estresado se produce, por diferentes mecanismos, una hiperfunción amigdalina, lo que se traduce finalmente por actividad exagerada del eje CLHPA y por aumento desmedido del tono simpático.

- Figura 6 -  
**Relaciones anátomo-funcionales de la amígdala y su participación en el estrés**



T: Tálamo; CSP: Corteza Sensorial Primaria; CA: Corteza de Asociación; CPF: Corteza Prefrontal; CM: Corteza Motora; H: Hipotálamo; LC: Locus Coeruleus; CRH: Hormona Liberadora de Corticotrofina; NA: Noradrenalina.

La **A** puede ser estimulada a través de:

**a) 2 vías directas** (con o sin escala talámica, dependiendo del tipo de estímulo), y **b) una vía indirecta** (que, luego de atravesar el T llega a la CP, pasando previamente por la CSP y la CA). Nótese las conexiones bidireccionales de la A con el Hipocampo y con la CPF.

Las eferencias amigdalinas se dirigen, principalmente, a tres lugares diferentes:

1. A la CM, responsable de las respuestas conductuales necesarias para enfrentar la situación de amenaza (aumento del tono muscular, expresión facial de miedo).
2. Al H, donde produce, a partir de la liberación de CRH, activación endócrina.
3. Al LC para aumentar el tono simpático.

Las conexiones bidireccionales entre la corteza prefrontal y la amígdala explican cómo los pensamientos están relacionados con las emociones y con la activación fisiológica. De esta manera se entiende como la evaluación catastrófica de los acontecimientos cotidianos

facilitará, también la descarga amigdalina. Es posible entonces entender como la hiperactividad amigdalina es el resultado de disfunciones intrínsecas en sus circuitos anatómicos (mecanismo directo) y de hiperestimulación a partir de sus conexiones centrales, principalmente la corteza prefrontal (mecanismo indirecto) (*Figura 6*).

Los Sistemas Inmune y Endócrino se encuentran ricamente inervados y responden en consecuencia a las señales neuroquímicas de nuestra actividad mental.

Resulta fascinante el descubrimiento acerca de las modificaciones conductuales, cognitivas, emocionales y fisiológicas producidas por las citoquinas: IL1, IL2, IL6, IFN gamma, TNF, cuya acción antes insospechada sobre diversas estructuras cerebrales abren un nuevo panorama en la comprensión de diversos trastornos conductuales y psiquiátricos. Ha sido demostrado que la inyección intraventricular de citoquinas inflamatorias produce la descarga amigdalina.

## Estrés y patología recurrente de tipo “disfuncional”

Hemos podido comprobar, en el seguimiento de nuestra extensa población de niños y adolescentes con síncope vaso-vagal recurrente, la presencia significativa de otros **síndromes somáticos disfuncionales**, entre los que podemos mencionar: **migraña, dolor abdominal recurrente, síndrome del colon irritable, síndrome de vómitos cíclicos, síndrome doloroso regional complejo**.

Durante el seguimiento prolongado de estos pacientes pudimos comprobar que:

- ❑ Hay frecuentes antecedentes de **experiencias traumáticas**.
- ❑ Un importante porcentaje de la población reúne un **fenotipo particular**: son irritables, ansiosos, hipervigilantes y con capacidad de afrontamiento inadecuada. Suelen tener una frecuencia cardíaca basal aumentada, transpirar abundantemente, presentar fenómenos vasomotores (rubicundez, palidez, acrocianosis, extremidades frías) y no resultan infrecuentes los registros aislados de hipertensión. Todos síntomas que concuerdan con nuestra hipótesis de **hiperreactividad simpática**.

❑ Más de la mitad de la población reúne criterios por DSM IV (Manual Estadístico de Enfermedades Mentales) para algún **Trastorno de Ansiedad**, en muchos de los casos con **Depresión** comórbida.

Hemos evidenciado, también, el antecedente de cuadros similares en otros integrantes de la familia y la existencia de una dinámica familiar disfuncional.

Por otra parte, es abundante la bibliografía que documenta la asociación entre los denominados “síntomas somáticos disfuncionales” con Trastornos de Ansiedad y con Depresión.

Podemos resumir diciendo que el estrés crónico y sostenido producirá síntomas tanto en la esfera psíquica como en la esfera somática y que el mecanismo fisiopatológico que subyace tales síntomas es la alteración en la Respuesta general de adaptación (*Figura 5*).

**Nuestra investigación personal y las fuentes científicas revisadas nos permiten concluir que los niños que presentan síntomas somáticos recurrentes (de los llamados disfuncionales) padecen enfermedad relacionada con el estrés, con las connotaciones biológicas, psicológicas y sociales que hemos desarrollado en este trabajo.**

Para finalizar, no podemos dejar de señalar, que tanto los trastornos de ansiedad como la depresión han sido calificados por la Academia Americana de Cardiología (consenso de 1999) como factores de riesgo, independientes, para padecer, entre otras, enfermedad isquémica coronaria.

Son también numerosos los trabajos que vinculan la depresión/ansiedad con diversas patologías en la vida adulta: hipertensión arterial esencial, diabetes tipo II y accidente cerebrovascular, entre otros.

De allí nuestra gran preocupación por estos niños, porque creemos que su patología no debe ser subestimada, por el contrario, deber ser seriamente encarada y abordada multidisciplinariamente.

**Un abordaje temprano y oportuno que considere la totalidad de los aspectos involucrados (“biológicos”, “psicológicos”, familiares y sociales) constituye una premisa fundamental en la prevención de futuras y graves complicaciones.**

# Ejercicio de Integración y Cierre



## A Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados

		V	F
1	Está probado que existe comorbilidad entre corea de Sydenhan (CS) y trastornos obsesivos compulsivos (TOC).		
2	Está probado que existe comorbilidad entre síndrome de Giles de la Tourette (ST) y TOC.		
3	Está documentada la asociación entre los denominados "síntomas somáticos disfuncionales" con Trastornos de Ansiedad y con Depresión.		
4	Se ha demostrado mayor prevalencia de TOC y trastorno por déficit de atención en los pacientes con CS.		
5	Una muestra evidente de la estrecha interrelación entre sistema inmune con el aparato psíquico, el sistema nervioso y el sistema endócrino puede verse en las situaciones de estrés.		
6	Existen evidencias de que el estrés conduce a una capacidad disminuida para combatir la infección.		
7	Los efectos negativos del estrés sobre la susceptibilidad a las enfermedades se han reflejado no sólo en las infecciones respiratorias clínicas virales, sino también como un cofactor en la reactividad de los herpes virus latentes.		
8	Muchas enfermedades autoinmunes comparten la desregulación del sistema inmunológico (SI) y la alteración de las vías del estrés.		
9	Los neurotransmisores se encuentran en mayor número que los neuromoduladores.		
10	El individuo que padece síncope vaso vago (SVV) en forma recurrente presenta alteraciones en la respuesta general adaptativa (RGA).		
11	Las personas que sufren SVV en forma recurrente son vagotónicas.		
12	Los niños que presentan síntomas somáticos recurrentes (de los llamados disfuncionales) padecen enfermedad relacionada con el estrés.		
13	La disminución sostenida del cortisol produce disminución de la plasticidad sináptica.		

**B** Responda las siguientes consignas

1. Defina y describa brevemente la PNIE:

.....  
.....

2. Explique el concepto de sinapsis hebbiana:

.....  
.....

3. Explique el concepto de Respuesta General Adaptativa:

.....  
.....

4. Explique el concepto de vulnerabilidad:

.....  
.....

5. Explique el concepto de resiliencia:

.....  
.....



## Conclusiones

Poder sintetizar, sólo algunos, de los importantísimos avances que ha hecho la neurociencia en los últimos años e intentar trasladarlos a la comprensión de los problemas médicos cotidianos ha resultado un gran desafío. Esperamos haber logrado despertar el interés de los lectores e incentivarlos a profundizar en el apasionante terreno que subyace entre la neurología, la psiquiatría, la endocrinología y la inmunología. Estamos convencidos de que existen argumentos científicos sólidos que permiten diseñar nuevos paradigmas y desterrar el concepto dualista que separa la mente del cuerpo, permitiéndonos un abordaje más abarcador y de mayor utilidad para los problemas de nuestros pacientes.

En el título de esta actualización se incluyó el término "fronteras" cuando en realidad debería haberse utilizado uno diferente, puesto que frontera implica división, separación y, a nuestro entender, más que fronteras deberían existir sólidos puentes de enlace entre las diferentes disciplinas.

Hemos aprendido, a lo largo de nuestra práctica profesional, que para realizar un adecuado tratamiento es fundamental lograr un correcto diagnóstico. Durante la etapa diagnóstica utilizamos los recursos disponibles para calificar, clasificar y nombrar. Seguro que usted, como yo, ha escuchado en más de una oportunidad que tal o cual niño tiene un problema "emocional" o "psicológico". A lo largo de este trabajo hemos intentado mostrar la ambigüedad de tales términos y como aquello que a veces asumimos como producto de la imaginación o la voluntad de un paciente, tiene un correlato biológico específico. No es la intención de este trabajo cuestionar la existencia de las diferentes especialidades médicas pero estamos convencidos que es necesario re-jerarquizar el papel que desempeña el clínico pediatra como integrador de las diferentes problemáticas que les suceden a nuestros pacientes. Entendemos que para poder estudiar la inmensa complejidad del organismo humano es necesario la separación de las disciplinas pero entendemos que cada una de ellas debe ir más allá del aparato o sistema que las denomina.

No podemos perder en ningún momento la convicción de que el ser humano es único, particular e indivisible, condicionado por su carga genética y profundamente influenciado por el medio que lo rodea, por su cultura y por sus experiencias de vida.

# Lecturas recomendadas

- Bonet, Eandi, Luchina, Zabalo. Psiconeuroinmunoendocrinología. Aportes para una teoría de la integración y su práctica clínica. VERTEX. Revista Argentina de Psiquiatría. Vol. XII Supl II. Segundo semestre de 2001.
- Dale Purves. Invitación a la Neurociencia. Ed. Panamericana 2001.
- Kandel E. Neurociencia y conducta. Madrid: Editorial Prentice Hall, 1997.
- Le Doux J. El cerebro emocional. Ed. Ariel 1999.
- López Mato A. Psiconeuroinmunoendocrinología I. Ed. Polemos 2002.
- López Mato A. Psiconeuroinmunoendocrinología II. Ed. Polemos 2005.
- Pablo RM. Stress increases vulnerability to inflammation in the rat prefrontal cortex. J Neurosc, May 24, 2006; 26(21):5709-5719.
- Rainnie D. Corticotrophin releasing factor-induced synaptic plasticity in the amygdala translates stress into emotional disorders. J Neurosc, April 7, 2004; 24(14):3471-79.
- Rodríguez Manzanares PA. Previous stress facilitates fear memory, attenuates GABAergic inhibition, and increases synaptic plasticity in the rat basolateral amygdala. J Neurosc, September 21, 2005; 25(38):8725-8734.
- Silvestre E. Abordaje del paciente sincopal en la práctica médica ambulatoria. Atención Primaria de la Salud. Boletín PROAPS-REMEDIAR. Enero/Febrero 2005; Vol. 3(n° 16):pág. 29-25.

# Ejercicio inicial.

## Clave de respuestas



Luego de haber leído el presente material, esperamos que coincida con nosotros que muchas de las preguntas formuladas en el ejercicio clínico ofrecen una falsa disyuntiva. A nuestro criterio, separar las enfermedades en orgánicas **versus** emocionales es una costumbre que, por todo lo que hemos expuesto, debería ser revisada.

En nuestra experiencia, ante un paciente con diferentes quejas somáticas en el cual sospechamos que el aspecto emocional juega un rol importante en la determinación de los síntomas, la derivación precoz a un servicio de salud mental es a veces contraproducente, porque el paciente y su familia pueden decodificar nuestra indicación (la derivación) como una subestimación de sus síntomas o como una falta de crédito para el problema que los preocupa, siendo, muchas veces, resignificado como abandono y conduciendo a nuevas consultas médicas y nuevos exámenes complementarios, tornando la situación en un círculo vicioso del cual es cada vez más difícil salir. Creemos que es el clínico quien debe asumir el rol protagónico en la dirección de la cura y quien debe acordar, coordinando con el equipo de salud mental, la oportunidad de la intervención.

Nuestro paciente del caso clínico número 1, más allá de sus problemas emocionales, pierde el conocimiento por la bradicardia y la hipotensión neuralmente mediadas –padece de SVV. El episodio convulsivo es el resultado de la hipoperfusión cerebral y no se trata de una conversión histérica ni de una simulación.

La taquicardia y la hipertensión transitoria son debidas a la hiperactividad simpática.

Está ansioso, irritable, temeroso y por momentos triste y desganado porque tiene un trastorno de ansiedad con depresión comórbida.

La muerte de su abuelo puede haber sido el factor desencadenante de su cuadro clínico, pero es muy probable que exista un factor previo de vulnerabilidad –averiguar antecedentes de experiencias traumáticas significativas.

La forma en que los “trastornos emocionales” pueden producir diferente sintomatología somática ha sido ampliamente desarrollada en este trabajo.

Este paciente y su familia requieren de un abordaje multidisciplinario muy celoso, ya que el problema, librado a su evolución espontánea, tiene a futuro riesgo importante de enfermedades “médicas” y “psiquiátricas” de consideración.

En el ejercicio clínico N° 2, el diagnóstico más probable es de una **encefalitis parainfecciosa** (del tipo de las denominadas PANDAS), probablemente producida por compromiso de los ganglios basales por reacción antigénica cruzada con el estreptococo B hemolítico (antecedentes de faringitis, ASTO aumentado).

El cuadro “psicológico” comórbido corresponde a un trastorno obsesivo-compulsivo con un trastorno por déficit atencional.

Los movimientos anormales son la expresión del compromiso de los ganglios basales.

Los antecedentes familiares de depresión, diabetes tipo II e hipertensión esencial son factores de riesgo para padecer los “trastornos psiquiátricos” descriptos.



## Ejercicio de integración y cierre. Clave de respuestas



### A Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados

1. Verdadero.
2. Verdadero.
3. Verdadero.
4. Verdadero.
5. Verdadero.
6. Verdadero.
7. Verdadero.
8. Verdadero.
9. Falso. Hay mayor número de neuromoduladores.
10. Verdadero.
11. Falso. Tienen a ser simpático-tónicos. Esto puede evidenciarse, incluso en condiciones basales, por ligero aumento de la frecuencia cardíaca, hiperhidrosis y fenómenos vasomotores (entre otros). No resulta infrecuente la llamada Hipertensión de Estrés o Hipertensión de Saco Blanco (White Coat Hypertension). El estímulo parasimpático inadecuado que se produce en el momento del síncope (responsable de la bradicardia y la hipotensión), es el resultado del agotamiento simpático (por descarga excesiva previa). Es como si consumiera la totalidad de la reserva simpática para enfrentar la situación de conflicto, dando lugar, **secundariamente**, a la liberación parasimpática. Recordar que el control autonómico tiende a contrabalancearse, cuando la rama simpática disminuye su descarga la parasimpática la aumenta y viceversa.
12. Verdadero.
13. Falso. Es el aumento de cortisol el que disminuye la plasticidad sináptica.

### B Responda las siguientes consignas

1. La PNIE es una disciplina científica que busca articular la comprensión médica y psicológica de la salud y la enfermedad. Investiga las interrelaciones de los diferentes sistemas orgánicos, tomando como base el Sistema Psíquico, el Sistema Nervioso, el Sistema Inmunológico y el Sistema Endócrino. Postula la existencia de un lenguaje neuroquímico que vincula los principales sistemas reguladores de la biología.  
Considera a los procesos mentales y emocionales como emergentes de la actividad biológica en su conjunto, y profundamente influenciados por lo genético, lo social y las experiencias de vida.
2. Se refiere a la conexión entre dos células que se consolida a partir de un enlace funcional. Cuando la descarga de una célula frente a los impulsos eléctricos de otra se produce, aumenta la probabilidad del enlace para "la próxima vez". La conexión entre

dos células que se consolida de este modo se denomina sinapsis hebbiana y es expresión directa de la plasticidad sináptica.

La plasticidad hebbiana tiene lugar entre dos células (A y C), si éstas producen una descarga al mismo tiempo.

3. Cuando un individuo (o cualquier vertebrado) evalúa que puede comprometerse su integridad, se siente en situación de peligro o amenazado, pone en marcha mecanismos fisiológicos adaptativos para prepararse para la lucha o la huida. Este mecanismo adaptativo recibe el nombre de Respuesta General de Adaptación (RGA) y permite al organismo prepararse para enfrentar las situaciones de amenaza. La vía final común de este proceso fisiológico es el aumento de la actividad simpática y la liberación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal.
4. Entendemos por vulnerabilidad a la predisposición que tiene una persona para padecer una o más patologías específicas. Sabemos que los factores genéticos y medioambientales juegan un rol capital en la mayor o menor expresión de la vulnerabilidad, pero cada vez se conocen mejor cómo los factores personales (experiencias de vida) y socioculturales contribuyen a condicionarla.
5. Entendemos por resiliencia: aquellas capacidades que desarrolla un individuo para sobreponerse de las experiencias negativas por las que pueda atravesar teniendo en cuenta que las experiencias de vida condicionan el funcionamiento global del organismo. Se sabe también que cuanto más tempranas hayan sido estas experiencias traumáticas, mayor es la probabilidad y la profundidad de la repercusión orgánica