



Revista de divulgación científica en
Psicoimmunoneuroendocrinología

Publicación oficial de la

**ASOCIACIÓN DE MEDICINA DEL ESTRÉS Y
PSICOINMUNONEUROENDOCRINOLOGÍA**

Tabla de contenidos

Editoriales

Andrea Marquez Lopez-Mato (Buenos Aires, Argentina)
Neurobiología del amor

Artículos de divulgación

Francisco J. Villalón L. (Santiago de Chile, Chile)
Mindfulness, compasión e Inter cuidado: el programa de Inter cuidado basado en atención Plena (IBAP)

Roberto A. Rovasio, Natalia L. Battiato (Córdoba, Argentina)
La epigenética y el Síndrome Fetal Alcohólico

Caso Clínico

Marcela Henao Pérez, Diana Carolina López Medina, Julieta Henao Pérez; Mariantonia Lemos (Colombia)
HDL elevado como factor relacionado al estrés en pacientes con enfermedad coronaria aguda

Revisiones breves

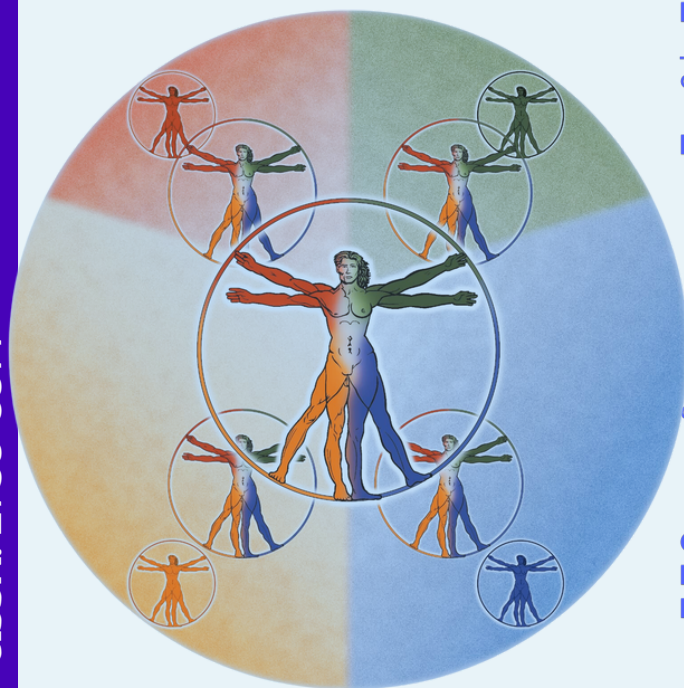
Gustavo Diaz-Gerevini, Santiago Priotto, Nelso Barotto, Paula Astorquiza, Carolina Barbosa, Pablo López, Gastón Repposi (Córdoba, Villa Mercedes, Argentina)
Relación entre el síndrome metabólico y la salud cerebral

Comentarios de Libros / Artículos relacionados

Ana María Nieva Figueroa (Madrid, España)
Comentario sobre el artículo publicado por Antonio Ojeda et al. titulado "Characteristics and influence on quality of life of new-onset pain in critical COVID-19 survivors".

Anna Giulia Bottaccioli, Francesco Bottaccioli; Editorial de Pinelatioamericana (Italia)
Studiare l'empatia a scuola: risultati positivi della Didattica delle emozioni® sulla competenza emotiva e risposta biologica allo stress misurati su bambini di 7 anni di due scuole italiane

Anna Giulia Bottaccioli, Francesco Bottaccioli (Italia)
Estudiando la empatía en la escuela: resultados positivos de "Didáctica de las Emociones"® sobre la competencia emocional y la respuesta biológica al estrés medidos en niños de 7 años de dos escuelas italianas



Equipo Editorial

Director

Pablo R. Cólica

Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología.
Asociación de Medicina del Estrés y PINE de Córdoba; Argentina.

Editor en Jefe

Aldo Renato Eynard

Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Consejo asesor

Gisella Bazzano

Centro de Zoología Aplicada, Ecología (Ingeniería Ambiental) y Biología de la Conservación. Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Universidad Nacional de Córdoba; Argentina.

Ana Maria Beltrán

Diplomatura Transdisciplina PNIE. Escuela de Salud. Universidad Nacional de San Juan; Argentina.

Juan Carlos Copioli

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba; Argentina.

Leandro Dionisio

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba; Argentina.

Universidad Católica de Córdoba.

Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas. Universidad Nacional de Villa María; Córdoba.

Alfredo Ortiz Arzelán

Universidad Nacional de Córdoba; Argentina.

Universidad Católica del Uruguay.

Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología.

Asociación de Medicina del Estrés y PINE de Córdoba; Argentina.

Cecilia Schwartz Baruj

Asociación de Medicina del Estrés y PINE de Córdoba; Argentina.

Mirta Valentich

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba; Argentina.

Juan Carlos Vergottini

Clínica Médica II. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba; Argentina.

Daniel López Rosetti

Hospital Central Municipal de San Isidro, Buenos Aires; Argentina.

Universidad Maimónides. Facultad de Psicología; Argentina.

Daniel Bistritsky

Universidad de Flores. Facultad de Psicología. Cátedra de Neurofisiología; Argentina

Consejo asesor internacional

Colombia

Julieta Henao Pérez

Universidad CES; Colombia.

Dora Luz González

Universidad de Antioquia; Colombia.

Asociación Antioqueña de Psiquiatría; Colombia.

Asociación Colombiana de Psiquiatría; Colombia.

México

Ernestina Serrano Miranda

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional; México.

Uruguay

Margarita Dubourdieu

Sociedad Uruguaya PNIE

Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología.

Asociación Latinoamericana Psicoterapias Integrativas. Universidad Católica del Uruguay

Venezuela

Marianela Castés Boscán

Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología.

Asociación Venezolana de Psiconeuroinmunología.

Miembros Honorarios

Daniel Cardinali

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas; Argentina.

Universidad de Buenos Aires; Argentina.

Universidad Complutense de Madrid; España.

Universidad de Salamanca; España.

Andrea Márquez López Mato

Instituto de Psiquiatría Biológica Integral, Argentina

Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología.

Editora Técnica

Viviana Dugatto

Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Biblioteca, Argentina

Pinelatinoamericana

Revista de divulgación científica en Psicoimmunoneuroendocrinología
eISSN: 2796-8677

Asociación de Medicina del Estrés y Psicoimmunoneuroendocrinología

Independencia N° 644 Entrepiso A

C.P. 5000, Córdoba República Argentina

aynard.pinelatinoamericana@gmail.com

Tabla de contenidos

Vol. 3 Núm. 2 (2023)

Editoriales

Andrea Marquez Lopez-Mato (Buenos Aires, Argentina)

Neurobiología del amor

90-102

Artículos de divulgación

Francisco J. Villalón L. (Santiago de Chile, Chile)

Mindfulness, compasión e Inter cuidado: el programa de Inter cuidado basado en atención Plena (IBAP)

103-114

Roberto A. Rovasio, Natalia L. Battiato (Córdoba, Argentina)

La epigenética y el Síndrome Fetal Alcohólico

115-137

Caso Clínico

Marcela Henao Pérez, Diana Carolina López Medina, Julieta Henao Pérez; Mariantonia Lemos (Colombia)

HDL elevado como factor relacionado al estrés en pacientes con enfermedad coronaria aguda

138-155

Revisiones breves

Gustavo Diaz-Gerevini, Santiago Priotto, Nelso Barotto, Paula Astorquiza, Carolina Barbosa, Pablo López, Gastón Reposs (Córdoba, Villa Mercedes, Argentina)

Relación entre el síndrome metabólico y la salud cerebral

156-173

Tabla de contenidos

Vol. 3 Núm. 2 (2023)

Comentarios de Libros / Artículos relacionados

Ana María Nieva Figueroa (Madrid, España)

Comentario sobre el artículo publicado por Antonio Ojeda et al. titulado "Characteristics and influence on quality of life of new-onset pain in critical COVID-19 survivors"

174-179

Anna Giulia Bottaccioli, Francesco Bottaccioli (Italia)

Studiare l'empatia a scuola: risultati positivi della Didattica delle emozioni® sulla competenza emotiva e risposta biologica allo stress misurati su bambini di 7 anni di due scuole italiane

180-184

Anna Giulia Bottaccioli, Francesco Bottaccioli; Editorial de Pinelatinoamericana (Italia)

Estudiando la empatía en la escuela: resultados positivos de "Didáctica de las Emociones"® sobre la competencia emocional y la respuesta biológica al estrés medidos en niños de 7 años de dos escuelas italianas.

185-189

Neurobiología del amor

Neurobiologia do amor

Neurobiology of love

*Andrea Marquez Lopez Mato*¹.

¹ Médica Psiquiatra.

Posgrado en PNIE y en Estudio y Terapéutica del Dolor.

Miembro honorífico de FLAPNIE (Federación Latinoamericana de Psico Neuro Inmuno Endocrinología)

Fundadora y Directora del Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (IPBI), Buenos Aires, Argentina

Correo de contacto: andrealopezmato@gmail.com

Fecha de Recepción: 2023-07-17 **Aceptado:** 2023-07-21



[CreativeCommons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2023 *Pinelatinoamericana*

Resumen

¿Cuándo empezó el amor? ¿En qué momento histórico de la humanidad? ¿Cuándo el intercambio sexual animal se convirtió en algo más profundo y duradero? ¿Es el amor solo una prolongación evolutiva para permanecer más tiempo con el partenaire más apto para la reproducción? Estos interrogantes y otros son los que interpelan a la autora en este artículo, respondiéndolos desde el enfoque de la neurobiología del amor entre los seres humanos, sus etapas y características. Se analizan y se proponen reflexiones en forma particular desde enfoques psicológicos, conductuales, neuroanatómicos y neuroquímicos según las evidencias de la etología comparada, el desarrollo evolutivo y los antecedentes históricos.

Palabras Claves: neurobiología del amor; comportamiento femenino y masculino en el amor.

Resumo

Quando o amor começou? Em que momento histórico da humanidade? Quando a relação sexual animal se tornou mais profunda e duradoura? O amor é apenas uma extensão evolutiva para ficar mais tempo com o parceiro mais adequado para a reprodução? Estas e outras questões são as que desafiam a autora neste artigo, respondendo-as sob a ótica da neurobiologia do amor entre os seres humanos, suas fases e características. As reflexões são analisadas e propostas de forma particular a partir de abordagens psicológicas, comportamentais, neuroanatômicas e neuroquímicas de acordo com as evidências da etologia comparada, desenvolvimento evolutivo e os antecedentes históricos.

Palavras chaves: neurobiologia do amor; comportamento feminino e masculino no amor

Abstract

When did love start? At what historical moment of humanity? When did animal sexual intercourse become into a deepest love and more enduring? Is love just an evolutionary progression to stay longer with the most suitable partner for reproduction? These questions and others are the ones that self interpellate the author in this article, answering them from the perspective of the neurobiology of love between human beings, its stages and characteristics. Several reflections are proposed and discussed in a particular way from psychological, behavioral, neuroanatomical and neurochemical approaches according to the evidence of comparative ethology, evolutionary development and historical antecedents.

Keywords: neurobiology of love; feminine and masculine behavior in love.

Introducción

El amor es una emoción muy compleja en la que intervienen numerosos tipos de sustancias y moléculas imprescindibles para producir los característicos arrebatos sentimentales. El amor entra por los sentidos, se interpreta en el cerebro y ocasiona una avalancha física, químico-hormonal que produce toda una alquimia corporal. Pero después del cataclismo de la tormenta debe seguir una brisa templada con apenas algunas lloviznas pasajeras. Quiere decir que después del enamoramiento y la pasión debe seguir el apego con ternura y diálogo, con algunos pocos desacuerdos y un acuerdo permanente aunque fluctuante de ideales y proyectos en común.

Al decir de Vieitez y Bordalejo (2004), el sentimiento amoroso puede homologarse a un fenómeno bioquímico desencadenado por cualquier droga, compartiendo con este varias características: 1) la *especificidad*, ya que es indiscutible la atracción exclusiva por la persona amada, ignorando al resto, 2) la *desensibilización*, que es un fenómeno que ocurre luego de la exposición permanente al estímulo y que determina que el mismo estímulo no logre el mismo efecto, 3) la posibilidad de ser desplazado por *agonistas más potentes*, 4) la *transitoriedad* que abona la existencia de una sustancia específica que puede hacerlo aparecer y desaparecer sin que intervenga la voluntad o su invasión, en el momento más inoportuno.

En esta editorial se revisarán las sustancias y moléculas específicas que abonan cada etapa: la atracción y el enamoramiento, el amor propiamente dicho y el apego o permanencia en pareja.

Historia de las relaciones amorosas

¿Cuándo empezó el amor? ¿En qué momento histórico de la humanidad? ¿Cuándo el intercambio sexual animal se convirtió en algo más profundo y duradero? ¿Es el amor solo una prolongación evolutiva para permanecer más tiempo con el *partenaire* más apto para la reproducción? Si es así ¿cómo se entienden las parejas patológicas, las que siguen juntas a pesar de considerarse seres incapaces de convivir entre ellos?. Y las relaciones sexuales ¿Son sólo pulsionales, al decir del psicoanálisis? ¿Son equivalentes lúdicos al decir de los nuevos epicúreos como Onfray? ¿Son sólo expresión de poder según de Foucault? Son sólo gotas del amor líquido de Baumann?.

Conviene avanzar por partes para intentar contestar al menos algunos de estos interrogantes. Ya que como siempre se dice, nada en biología tiene sentido excepto a la luz de la evolución, pues entonces se comienza este artículo por allí.

Para reflexionar cuando comenzó el amor en la pareja humana habría que situarse en África alrededor de veinte millones de años atrás con los pre-homínidos (antecesores de simios y humanos). Se cree que los homínidos hacían el amor solo en etapa de estro de sus parejas féminas. Al entrar en celo, el olor que emana de la hembra primate cambia y la piel sexual alrededor de sus genitales se inflama, anunciando así la breve fase de su ciclo reproductivo en el que está ovulando y

puede ser fertilizada. Comienza entonces a presentarse al macho: ladea las nalgas, mira sobre el hombro, se pone en cuclillas y retrocede para incitarlo a la cópula. Sin embargo, cuando su período de celo empieza a desaparecer, las babuinas actuales rechazan la cópula hasta el mes siguiente. Tampoco copulan mientras están encintas, ni retoman la actividad sexual regular hasta destetar a la cría. Así se vé cómo el sexo no se lleva a cabo sólo por recreación y raramente está separado de su función de fertilización. Las hembras solicitan el apareamiento sólo durante estos días fértiles, y son poco o nada atractivas para los machos en otros días, pues carecen de las señales excitantes, ya sean olfativas (liberan un olor distintivo), auditivas (emiten sonidos) o visuales, pues se metamorfosean para atraer (Cavagna, 2004).

Obviamente, existen marcadas diferencias entre las preferencias sexuales humanas y los hábitos reproductivos de los mamíferos sociales. Los gorilas siempre copulan en público, mientras que una importante característica del apareamiento humano es la privacidad. La monogamia es rara entre los mamíferos porque genéticamente al macho no le conviene permanecer con una sola hembra cuando puede copular con varias y traspasar más de sus genes a la posteridad. De modo que en la mayoría de las especies los machos tratan de formar un harén. No viven en una familia nuclear macho y hembra emparejados cuidando juntos a su prole. Son solitarios, por lo menos durante la temporada de cría y se encuentran sólo para copular (Clarke et al., 2022).

Otra diferencia entre la sexualidad animal superior y la humana consiste en que la ovulación humana es ocultada y difícil de detectar tanto para el compañero sexual como para la mayoría de las mujeres. Su receptividad sexual se extiende y engloba el ciclo menstrual. Los mamíferos hembras difieren de las mujeres de hoy también en que carecen de una menopausia femenina bien definida. Así, el sexo en los humanos se realiza en su mayor parte por placer y no solamente con el propósito de la inseminación y reproducción. Más aún, se continúa practicándolo durante el embarazo, pudiendo reanudarse la actividad sexual al poco tiempo de tener un hijo, incluso también después de la menopausia y durante la vejez. Ninguna hembra de otras especies con reproducción sexual, copula con la misma frecuencia ni acepta ser copulada sin fines reproductivos como sucede en la hembra humana.

Muchos autores especulan que la sexualidad junto con la postura erguida (característica de la bipedestación) y el tamaño del cerebro, son los aspectos decisivos en los que divergieron los ancestros de los humanos y de los grandes simios. La receptividad sexual permanente de la hembra y la copulación frontal iniciaron, según la antropóloga Helen Fisher, a quien debemos las más serias investigaciones sobre el tema, uno de los intercambios fundamentales de la raza humana, como es el amor (Fisher, 1999).

Cavagna explica que la hembra humana, a diferencia de las demás hembras primates, posee un conducto vaginal orientado hacia delante, diseñado para la cópula frontal. Su clítoris se halla situado en la parte delantera del cuerpo, y en la postura frontal recibe durante la cópula el masaje directo de la zona púbica en el frotamiento con el macho. Además de ser esta posición más placentera para la hembra, tiene la ventaja de que la pareja puede verse cara a cara, captar matices expresivos del otro y transmitirlos. Fomenta de este modo la intimidad y la comunicación. Así, cuando la copula cambia a ésta posición, se mira a la pareja, aumentando la posibilidad de comunicación verbal y no verbal. Las parejas se

miran, se hablan, se escuchan, se tocan y se huelen de forma más directa y duradera (Cavagna, 2004)

En rigor de verdad, Darwin fue el primero en poner la atracción sexual en un contexto evolutivo. Al formular sus ideas sobre la selección sexual, le intrigaban los rasgos que aparentemente, no incidían en nada para mejorar las posibilidades de supervivencia del que los poseía. El extravagante plumaje de los machos de muchas aves y las engorrosas cornamentas de los ciervos los hacen llamativos y vulnerables a los depredadores. ¿Cómo se explica entonces que hayan evolucionado por medio de la selección natural? Para Darwin, la respuesta estaba en la atracción sexual. Los rasgos extravagantes probablemente reducen, en efecto, la tasa de supervivencia de sus machos poseedores haciéndolos más vulnerables a sus depredadores, pero este riesgo queda más que compensado por el beneficio de hacerlos más competitivos, o irresistiblemente atractivos para los miembros del sexo opuesto, lo que les permite dejar más descendencia, es decir más copias de sus genes. La competición de los machos por las hembras explica la evolución de armas como colmillos, espolones y cornamentas, mientras que la elección de machos por parte de las hembras justifica los ornamentos, por lo demás inútiles, como pluma, carúnculas y perfumes. De tal modo, la selección sexual se basa en las ganancias en el éxito reproductor con el axioma de que cuanto más atractivos o competitivos sean los individuos, más descendientes dejarán (Badinter, 1993).

Como ocurre habitualmente, los resabios ancestrales permanecen en los seres humanos de hoy. Buss y col. dicen que lo que los hombres encuentran atractivo en las mujeres es la juventud y la belleza porque todas las características que hacen a las mujeres bellas, como la piel tersa, el cabello abundante, la figura de curvas marcadas, etc., son signos de fertilidad. Visto a la luz de la evolución, lo que los hombres quieren (generalmente de forma inconsciente) es fecundar y tener descendencia. A su vez, las mujeres escogen a los hombres no tanto en función de su apariencia como en función de su posición social, recursos y voluntad de compartir esos recursos, especialmente en su elección de una pareja para mucho tiempo. Las mujeres necesitan recursos para criar a sus hijos, y en los varones los recursos, al menos en las variantes de sociedades actuales, suelen ir unidos a la posición económica y social. Esto se relaciona con el hecho de la cría humana nace más frágil que las crías de otras especies y por ello la madre humana necesita más tiempo de un macho que le asegure la supervivencia hasta la maduración de la descendencia (Buss y Schmitt, 1993; Crosby et al., 2021).

Tiempos del amor

Como se dijo al inicio de este artículo, hay 3 tiempos en el amor: la atracción física (ansia y libido), el enamoramiento y luego, el apego (vínculo o fidelidad). Cada una de esas emociones posee sus propios circuitos cerebrales así como sus correspondientes mediadores químicos (Fisher, 1999; Schäfer y Fisher, 2011). Pero se puede señalar un novedoso fenómeno actual. Hoy en día, los mencionados tiempos emocionales han ido independizándose entre sí, fenómeno éste que puede contribuir a explicar la flexibilidad de las parejas contemporáneas y el amplio rango de estrategias de apareamiento y reproducción. De acuerdo con ello, este modelo

evolutivo divergente ayudaría a explicar por qué los seres humanos pueden sentir simultáneamente apego o vinculación respecto a una persona, enamorarse de otra y atracción sexual (sin atracción romántica), por otra diferente. Así como enamorarse, desenamorarse, vincularse, tener sexo, experimentar atracción o involucrarse con varias personas al mismo tiempo, o sucesivamente. (Gindin, 1987; Gindin, 1988).

Etapas y componentes del amor

Entonces, si los humanos actuales han evolucionado distinto que los homínidos primitivos, es porque se produjo un proceso de diferenciación de la genitalidad, de la sexualidad, del erotismo, del atractivo sexual, del deseo, de hacer el amor, del enamoramiento, del amor y del cariño, procesos que hay que analizar y definir en sus particularidades.

Conviene definir la **sexualidad**. La palabra sexo proviene del latín *sexus* o *secare*, traducible como cortar o dividir. El sexo sería así el conjunto de caracteres biopsicosociales que caracterizan y diferencian macho y hembra, al hombre y la mujer. La sexualidad sería un sistema de conductas o comportamientos, de fuente instintiva e intelectual, con una finalidad reproductiva (función reproductiva) y placentera (función erótica), al servicio de la comunicación y la trascendencia, que se descarga en un objeto sexual a través del coito o sus sustitutos y condicionado en su expresión por las pautas culturales y morales de cada época y lugar (Cavagna, 2004). Este último aspecto es fundamental cuando se intentan trazar los condicionantes morales de cada época. En este sentido el análisis histórico de Foucault, entre otros, viene a nuestra ayuda. Hoy nos acercamos sexualmente por el goce en sí y no por sus posibles consecuencias, no siempre previstas y no siempre bienvenidas (Foucault, 2008)

La **genitalidad**, en cambio, es solo un aspecto de la sexualidad, es la expresión más madura pero incompleta, que implica la manifestación sexual a través de los genitales, y que se logra con el desarrollo biológico, psicológico y cultural del individuo. La genitalidad se adquiere y se aprende con el crecimiento, pero es un reduccionismo creer que la sexualidad se agota en ella.

El **erotismo** es la expresión de la sexualidad referida a la excitación y atracción sexual, relacionado con lo afectivo, lo instintivo, lo lúdico y lo cultural. La **eroticidad** es la capacidad de sentir placer y despertarlo en otros. Es bastante universal aunque haya algunas diferencias culturales para cada tiempo y lugar.

El **atractivo sexual**, por otra parte, es la suma de señales corporales a las cuales mujeres y hombres responden en gran medida, inconscientemente. Sin embargo, las elecciones hacia el otro sexo no son al azar. Cada estrategia sexual está diseñada consciente o inconscientemente. Ya se señaló que los hombres buscan asegurarse el éxito reproductivo eligiendo belleza física, juventud, castidad y fidelidad. Las mujeres eligen a los varones por su capacidad económica, status social, edad, ambición, estabilidad, inteligencia, tamaño y fuerza. De tal modo cuando se elige pareja, las personas de ambos géneros sopesan de modo diferente las características físicas y sociales.

Los estudios etológicos comparados, sugieren que en el coqueteo y flirteo de las especies coexisten ciertos componentes innatos. A partir de su base evolutiva, reciben incorporaciones familiares y culturales que los hacen más floridos y

complejos. Así constituyen señales y canales de comunicación estereotipados que se ritualizan. Es importante destacar que varones y mujeres han ido incorporando estilos de cortejo y seducción distintos para cada uno a través de modelos, imágenes y experiencias culturales que fueron adquiriendo (Sapetti, 2001; Sapetti, 2014; Autores varios en: *Official Journal of International Society of Psychoneuroendocrinology*, Vol 23 (8), 1998).

El cortejo es una conducta que despierta una actitud sexualmente receptiva y constituye un elemento importante en la fase del deseo sexual. El juego de la **seducción** entre varones y mujeres es una forma de cortejar con estrategias de ocultamiento y exhibición, aperturas y cierres, acercamientos y distancias. Habitualmente una mujer en respuesta a la mirada del varón al coquetear, comienza con un contacto visual, luego una sonrisa, y sigue con una caída de ojos y sonrisa, agregándose la posición de la cabeza y el cuerpo. De la mirada furtiva pasa a la directa para evaluar el impacto sensorial y confirmar el interés

El **deseo o apetito sexual** es un impulso que mueve a varones y mujeres a buscar, iniciar o responder a la estimulación sexual. La motivación sexual se encuentra gobernada por un sistema dual de mecanismos de inhibición y atracción que hacen que la persona se conecte o desconecte del deseo sexual.

Se le denomina **hacer el amor** al coito. No siempre existe el amor, como en los casos de sexo recreativo, sexo *express*, *touch and go*, de una noche o con una prostituta. Que exista el amor en la pareja no es garantía de buena sexualidad. Pero también hay parejas en las que solamente el aspecto sexual es el rescatable. Sin embargo, el ideal es lograr el máximo placer en una entrega mutua por amor.

El **enamoramamiento** es la construcción del amor romántico, de vínculos más allá de la atracción o el deseo inicial y con el **cariño** son las conductas amorosas más allá de lo sexual e incorporan la amistad, el proyecto común y la ternura. Es el cariño el que posibilita la continuidad en las relaciones duraderas (Caldiz, 1990; Flores Colombino, 2003).

Modelos Neurobiológicos

Se describirán a continuación las variaciones neuroanatómicas y neuroquímicas enunciadas de cada etapa y las diferencias de género entre ellas.

Modelos Neuroanatómicos

Todo el cuerpo es una gran superficie erótica, pero cada persona tiene su particular mapa erótico (*lovemap*). Hay zonas del cuerpo de mayor o menor extensión que están muy conectadas con la genitalidad. Estas áreas son similares entre los miembros de la misma especie, pero se califican en forma singular en cada persona de acuerdo a su propia experiencia y a sus vivencias.

Desde un enfoque anatómico, el clítoris en la mujer y el glande en el varón, pueden resultar muy sensibles, o por el contrario resultar no excitantes y hasta inhibitorios si la estimulación recibida no es la adecuada, o por llevar a la activación de procesos físicos o psicológicos traumáticos personales.

Según Master y Johnson, la respuesta sexual humana consta de cuatro fases: excitación, meseta, orgasmo y resolución (Master et al., 1996). Según Kaplan, por

otra parte, la respuesta sexual es trifásica: deseo, excitación y orgasmo (Kaplan, 1982; 2014) Sin embargo, algunos sexólogos modernos replantean este concepto refiriendo que las mujeres pueden invertir las etapas y tener excitación, deseo y orgasmo, en ese orden. Esta nueva propuesta resalta la importancia del estímulo adecuado por parte de la pareja para que una mujer luego de ser excitada pueda desear a su compañero (Gindin, 1987; Gindin, 1988; Schäfer y Fisher, 2011).

El orgasmo además de ser una respuesta fisiológica, es una vivencia subjetiva de placer intenso y diferenciado. Se considera que el orgasmo llega a un clímax a partir del cual se resuelve la tensión sexual con la descarga física. En el mismo podemos distinguir dos tipos de placer, que pueden darse unidos o escindidos: el placer físico, originado por el contacto y frotación de genitales y el placer erótico, que se puede experimentar a través de los sentidos y las fantasías y la experiencia indica que éste puede darse, incluso, sin contacto.

Por lo expuesto, el comando central de la sexualidad está en el cerebro. El cerebro es así el mayor órgano sexual y la piel, el más extenso.

Modelos Neuroquímicos

Respecto a los modelos neuroquímicos, también se secuenciará la explicación (Autores varios en: *Official Journal of International Society of Psychoneuroendocrinology*, Vol. 23 (8), 1998). Conviene comenzar con la atracción, ya que encontrar a la persona que sea atrayente es el primer paso para el enamoramiento. Pero contrariamente a lo supuesto, la atracción no parece entrar por los ojos sino por la nariz. Las ferohormonas, descubiertas hace más de un siglo en las polillas son sustancias volátiles, mensajeros químicos producidos por ciertos animales destinados a convocar su pareja de sexo contrario y que pueden tener funciones muy diversas, esenciales para la supervivencia de las especies, entre ellas las de disposición para la reproducción, la atracción, la existencia de alimento, el alerta para la defensa o el ataque, mensajes distintos pero siempre necesarios para la perpetuación de la especie. En particular, se secretan en orina, sudor, saliva, aliento y secreciones de los órganos genitales (Guevara Guzmán, 2004).

Las ferohormonas son ácidos grasos volátiles que viajan en el aire sin destruirse. Constantemente los receptores olfativos reciben diferentes feromonas sin que hagan mella, hasta que el aroma de la persona adecuada comienza a iniciar un proceso que no se registra racionalmente. Así, “inquietud” nasal, olfativa, causada por esas moléculas orienta la búsqueda del origen de esa perturbación. Luego, los ojos chocan con la persona indicada y recién ahí, se produce el contacto visual y se pasa desde el órgano vomeronasal (ubicado en la base del hueso vómer y tabique nasal) al cerebro y al cuerpo en su totalidad. Los ojos no se expresan solo con la mirada, sino también con el aumento o disminución del diámetro pupilar. La gesticulación de las manos también es un aspecto importante de la comunicación sexual no verbal. Los movimientos que se hacen con las manos pueden indicar diferentes cosas y complementar, o contradecir, lo que se comunica con las palabras.

Luego de la primera fase de atracción, puede venir o no el **enamoramiento o amor romántico**. Pero el enamoramiento es básico en la formación de la pareja humana. Excede la posibilidad reproductiva, instaurándose entonces un ambiente y

entorno seguro orientado a favorecer el crecimiento y madurez de la pareja y eventualmente, de la potencial cría. El amor y el apego social son funciones facilitadoras de la reproducción ya que proveen un sentimiento de seguridad y reducen los sentimientos de estrés y ansiedad. El fin biológico último del intercambio en la pareja es la perpetuación de la especie. De este modo, la neurobiología del amor existe en la medida que está relacionada con fenómenos tales como la reproducción y la homeostasis. En el caso concreto del sentimiento de enamoramiento, existe una relación directa entre el mismo y el aumento de ciertos neurotransmisores y mediadores químicos que serían los responsables de la aparición de los síntomas humanos de atracción y pasión, tales como alborozo, energía, desasosiego, insomnio o reducción del apetito.

En esta primera fase, la feniletilamina (FEA) orquesta la secreción de dopamina (DA) y noradrenalina (NA). Primero hay una emoción intensa, perturbadora, que podría vincularse con el aumento de FEA. Esta amina alifático-aromática proveniente de la descarboxilación de la fenilalanina, tiene una gran semejanza estructural con la anfetamina por lo que se comportaría como un estimulante natural. El incremento de esta anfetamina endógena explicaría el estado de aceleración y optimismo que tienen los enamorados. Desde el saber popular se compara el amor con el “comer chocolate” y este alimento es el que más fenilamina feniletilamina aporta según la tabla nutricional.

A la acción feniletilaminérgica se le debe sumar el efecto causado por la NA y la DA. La primera se relaciona con la motivación directa, con lo que está inmediatamente presente. El sistema descrito se activa cuando el individuo se encuentra interesado por algo, o para permitirle la huida frente al peligro. El exceso de NA se traduce en hiperreactividad, gran actividad física (incluyendo la sexual) e irritabilidad. Por su parte, la acción de DA sobre el núcleo *accumbens* es considerada importante para el sistema de recompensa y reforzamiento de los lazos sociales. Conductualmente, la DA se relaciona con la habilidad de comenzar un plan de acción dejando de lado todos los demás factores de perturbación o distracción. De este modo, con niveles aumentados de DA, es posible enfrascarse en un único objetivo o situación, persistiendo dicho estado en una secuencia de acciones o pensamientos o en una conducta particular. La hiperdopaminérgica de las psicosis vale de ejemplo en este sentido.

En paralelo, tiene un lugar un proceso neuroendócrino, conocido para los amantes como la pasión. Esta última puede llevar su tiempo en desatarse, dependiendo de la biología individual y del tipo de educación que se tenga. En esta fase se producen también, cambios en la producción de melatonina y disminución de la serotonina. Por otra parte, aumenta la producción de testosterona que provoca el impulso sexual. Hay también altos niveles de cortisol que generan un estado de eustrés positivo, ya que luego de la hipercortisolemia inicial lleva a la homeostasis adaptativa. Para Fisher esta etapa de enamoramiento o de amor romántico en ambos sexos dura alrededor de ocho meses, llegando cuando es efectiva al máximo, a tres años. De no continuar con la fase de apego, toda pareja se separaría (Fisher, 1999; Quintana et al., 2022).

Para muchos antropólogos, el amor surge como una necesidad de la conservación de la especie humana para procrear. Transcurridos 3 ó 4 años, cuando el objetivo de procrear se cumplió (o no), el efecto de euforia o pasión ya no se

produce. De no haber hijos, el cerebro inhibe las sustancias y se pasaría a la tercera fase, produciéndose en este cuarto año mayores posibilidades de infidelidad o separación. Antes se hablaba de la “comezón del séptimo año”, hoy parece que en este universo de cambios acelerados, también se adelantó este tiempo del séptimo al cuarto año de convivencia en pareja.

Sin embargo, para posibilitar la permanencia con el otro, una vez acabado el enamoramiento, se activan otros circuitos que diluyen la pasión pero aumentan la ternura. Con esto, comienza la fase del apego. Así visto, el apego es un estado de equilibrio cuasi-estable. Es como si, para nivelar el efecto catocolaminérgico de exaltación que se describió en la etapa anterior, se pone en marcha una segunda fase neuroquímica que representa la primera instancia del apego o “aquerenciamiento”. En ella primeramente se liberan endorfinas y encefalinas (opiáceos cerebrales), que confieren el afecto, la seguridad y la paz entre dos personas. Este sistema cerebral de opioides fue el primer sistema neuroquímico implicado como regulador de las conductas de apego en animales (Quintana et al., 2022). La actividad opiácea es incrementada por la ocitocina. La misma ayuda no solo a la iniciación de las conductas maternas y de unión hacia el bebé, sino que está involucrada en el desarrollo de todas las interacciones sociales.

La ocitocina se estimula en las relaciones placenteras. Si bien siempre se asoció al desencadenamiento del orgasmo, en realidad es el mediador de la ternura. Es la llamada mediadora de las caricias y se programa tempranamente en la infancia en respuesta a las relaciones de apego temprano. Conviene recalcar que se ha comprobado la importancia del apego para el establecimiento de relaciones amorosas en la vida adulta. Según los estudios realizados aquellos que tienen una mejor historia de apego es más probable que tengan relaciones amorosas más satisfactorias y estables en su futuro y confíen más en la pareja. Esta influencia es justificable, ya que se establece en la relación con la figura de apego primario, cuando se aprende a tocar y ser tocados, mirar y ser mirados. Es decir, se aprende a comunicar de manera íntima y lúdica, algo que será esencial en las relaciones amorosas futuras (Schäfer y Fisher, 2011; Villalón, 2023).

Además de actuar como la hormona del aquerenciamiento, se considera a dicha hormona como responsable de la socialización y del “pegoteo o engrudo” sexual. Cientos de artículos muestran su falta en algunos cuadros de autismo y postulan su probable uso repositivo en el inicio de estos síndromes. La ocitocina une, pacífica, favorece la entrega, al actuar como antagonista funcional de la hiperactividad adrenal lo cual produce tranquilidad después de situaciones que pueden ser disruptivas. También disminuye el disparo amigdalino ante situaciones amenazantes (Flores Colombino, 2003; Eckstein et al., 2019)

Por último, se ha calculado que entre las dos fases, la neuroquímicas y la neuroendocrina pueden transcurrir en promedio de cuatro a siete años.

A continuación se instala progresivamente la fase histaminérgica del amor que se corresponde, según el saber popular, con la comezón del séptimo año. O bien se acaba en el cuarto, o se llega al séptimo año con nuevos vaivenes.

A pesar de ello, se ha encontrado en algunos animales un péptido conocido como la “señal de la fidelidad”, que les permite vivir toda su vida en pareja, como sucede en los cisnes de cuello negro. Este péptido está relacionado a un gen específico que codifica para la vasopresina, gen que no abunda en el sexo masculino

por motivos atávicos que ya se han referido. La vasopresina sería la molécula encargada de facilitar el inicio de una preferencia por alguien con la finalidad de formar una pareja. También se ha demostrado que juega un rol en los machos relacionado con la territorialidad y la conducta de resguardo de la pareja de otros posibles cortejantes, una actitud importante para mantener los lazos formados.

Filosofía del amor

Es a Empedocles (490 AC) a quien se le atribuye las primeras concepciones sobre la filosofía del amor. Estableció que hay cuatro elementos que conforman todas las estructuras en el mundo: fuego, aire, agua y tierra. Los cuatro elementos son simples, eternos e inalterables y sus manifestaciones son la consecuencia de su mezcla y separación. Por ello, es necesario suponer la existencia de poderes en movimiento para lograrlo. Los cuatro elementos son eternamente llevados a la unión, y se separaron eternamente el uno del otro, por dos potencias divinas, el Amor y la Discordia. El amor explica la atracción de las diferentes formas de la materia, y la lucha o discordia da cuentas de su separación. Si los elementos son el contenido del universo, entonces el Amor y Discordia explican su variación y la armonía.

Es interesante revisar otras antiguas filosofías. El libro hindú de las Leyes de Manu se refiere a la condición de la mujer. A través de su articulado, desarrolla el concepto de que la mujer es un ser perverso, a la que le es necesario vigilarle los menores actos y a la que no hay que dejarle iniciativa, pues Manu le ha dado solamente el amor a la cama y a la silla, deseo de adornarse, pasión por los hombres, ira, doblez, aviesa intención y perversidad. A la mujer adúltera le hacían despedazar por perros, en una plaza donde acudía mucha gente. En China, en la *gens* más primitiva, la mujer tenía un papel preponderante con respecto al hombre. Pero cuando se pasó de la azada al arado y de la domesticación de animales al pastoreo, el hombre adquirió superioridad sobre la mujer, pues ésta no podía alejarse del campamento por sus múltiples tareas. Se llegó a sostener como principio que la ignorancia era la virtud femenina por excelencia. En Egipto había una elevada condición sobre las costumbres y las leyes que atribuían a la madre. La descendencia por vía femenina tenía preeminencia sobre la masculina. El Código de Amasis (554 a.C.), sin embargo, rebaja a la mujer de tal forma que legalmente carecía de valor como persona y ella misma tenía que venderse en matrimonio.

En casi todas las culturas, la familia patriarcal otorgó permisividad al varón y represión a la mujer a la que se le exigía virginidad y fidelidad al marido sin importar su propio placer. En la Edad Media se declara el instinto sexual como demoníaco, dando origen a la Santa Inquisición. A fines del siglo XV aparecen en Europa los primeros indicios de enfermedades de transmisión sexual. Eran consideradas un castigo del cielo. En las otras filosofías judeocristianas el amor se sobrevalúa, condenando, aún hoy, algunas formas de sexualidad. (Martínez de León, 2010).

Historia de la obscenidad

Martínez de León comenta que mientras el desnudo artístico busca la belleza en la composición, y concluye en la exaltación del cuerpo, el fin del desnudo erótico es sugerir sexualidad, invitar al deseo, provocar, estimular. El desnudo pornográfico, por último, exhibe sin restricciones la saturación del hecho. El concepto de obscenidad es marcadamente significativo en éste último. El desnudo etnográfico, el nudismo y el desnudo deportivo escapan a las reglas morales que les competen a los demás por algunas estratagemas que no siempre terminan siendo claras.

En 1857, la palabra pornografía tuvo su primer registro en *el Oxford English Dictionary*. Sin embargo ya se había utilizado el término en 1769, en el tratado de Restif de la Brettonne titulado “Le Pornographe”, donde se tratan temas asociados a la prostitución (Martínez de León, 2010).

La pornografía, en un ensayo de Rachel Weil, presenta un desdoblamiento de la misma como instrumento de crítica política y social. Se la vé entonces como una trasgresión al orden social del absolutismo. Según ésta observación el ascenso de la pornografía coincidió con el apogeo del iluminismo del siglo XVIII. El propio Diderot fue encarcelado por escribir textos pornográficos. Así, la pornografía es el lado oscuro del erotismo y tiene una incierta delimitación con las perversiones (Weil, 1993).

Bibliografía

- Badinter, E. (1993). *XY la identidad masculina*. Grupo Editorial Norma. Bogotá. 1993
- Buss, D. M., y Schmitt, D. P. (1993). Sexual strategies theory: an evolutionary perspective on human mating. *Psychological review*, 100(2), 204–232. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.100.2.204>
- Caldiz, L. S. (1990). *Viviendo nuestra sexualidad*. Editorial Estaciones. Buenos Aires.
- Cavagna, N. (2004). Diferencias de género en sexualidad. En: A. Marquez Lopez-Mato, A. Vieitez y D. Bordalejo (comp.), *Afrodita, Apolo y Esculapio: diferencias de género en salud y enfermedad*. Ed Polemos. Buenos Aires.
- Clarke, E., Bradshaw, K., Drissell, K., Kadam, P., Rutter, N. y Vaglio, S. (2022). Primate Sex and Its Role in Pleasure, Dominance and Communication. *Animals: an open access journal from MDPI*, 12(23), 3301. <https://doi.org/10.3390/ani12233301>
- Crosby, C. L., Durkee, P. K., Sedlacek, A. G. B. y Buss, D. M. (2021). Mate Availability and Sexual Disgust. *Adaptive human behavior and physiology*, 7(3), 261–280. <https://doi.org/10.1007/s40750-021-00168-2>
- Eckstein, M., Bamert, V., Stephens, S., Wallen, K., Young, L. J., Ehlert, U. y Ditzen, B. (2019). Oxytocin increases eye-gaze towards novel social and non-social stimuli. *Social neuroscience*, 14(5), 594–607. <https://doi.org/10.1080/17470919.2018.1542341>
- Fisher, H. (1999) *El primer sexo*. Taurus. Buenos Aires.
- Flores Colombino, A. (2003) *El lenguaje sexual*. A&M Ediciones. Uruguay.
- Foucault, M. (2008). *The History of Sexuality: The Will to Knowledge: (Vol. 1)*. Penguin Books.
- Gindin, L. (1987). *La nueva sexualidad del varón*. Ed. Paidós. Buenos Aires.
- Gindin, L. (1988). *La nueva sexualidad de la mujer*. Ed. Paidós. Buenos Aires.

Guevara Guzmán, R. (2004) ¿Cuál es el papel de las feromonas en la conducta sexual humana? *Rev Fac Med UNAM*, 47 (1), 16-20. <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2004/un041e.pdf>

International Society of Psycho-neuro-endocrinology. (1998). *Psychoneuroendocrinology* 23 (8), 749- 1014. <https://www.sciencedirect.com/journal/psychoneuroendocrinology/vol/23/issue/8>

Kaplan, H. S. (1982). *Trastornos del deseo sexual*. Ed Grijalbo. Barcelona.

Kaplan, H. S. (2014). *La nueva terapia sexual: tratamiento activo de las disfunciones sexuales* (3 ed.) Alianza

Martínez de León, H. (2010). *Historia de la obscenidad*. Olmo Ediciones. Buenos Aires.

Masters, W., Johnson V. y Kolodny, R. (1996). *Eros. Los mundos de la sexualidad*. Ed Grijalbo. Barcelona,

Quintana, G. R., Mac Cionnaith, C. E., & Pfaus, J. G. (2022). Behavioral, Neural, and Molecular Mechanisms of Conditioned Mate Preference: The Role of Opioids and First Experiences of Sexual Reward. *International journal of molecular sciences*, 23(16), 8928. <https://doi.org/10.3390/ijms23168928>

Sapetti, A. (2001). *El sexo y el varón de hoy*. Emecé Editores. Buenos Aires.

Sapetti, A. (2014). *Sexo. Un camino hacia el placer compartido*. Editorial Lea,

Schäfer, I. y Fisher, H. L. (2011). Childhood trauma and psychosis - what is the evidence?. *Dialogues in clinical neuroscience*, 13(3), 360–365. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/ischafer>

Vieitez A, Bordalejo D. (2004). Neurobiología del amor. En: A. Marquez Lopez-Mato, A. Vieitez y D. Bordalejo (comp.), *Afrodita, Apolo y Esculapio: diferencias de género en salud y enfermedad*. Ed Polemos. Buenos Aires.

Villalón, L. F. J. (2023). Mindfulness, compasión e intercuidado: su marco conceptual. *Pinelatioamericana*, 3(1), 42–53. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/40756>

Weil, R. (1993). Sometimes a Scepter is Only a Scepter: Pornography and Politics in Restoration England. En L. Hunt (Ed.), *The Invention of Pornography: Obscenity and the Origins of Modernity, 1500–1800* (pp. 125–154). Zone Books. <https://doi.org/10.2307/j.ctv14gpj76.7>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de la autora.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

La autora de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana*.

Contribución de los autores:

La autora se hace públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.

Mindfulness, compasión e Inter cuidado: El programa de Inter cuidado basado en atención Plena (IBAP)

Mindfulness, compassion and intercare: The Mindfulness-Based Intercare Program (IBAP)

Mindfulness, compaixão e inter cuidado: O Programa Inter cuidado baseado em Mindfulness (IBAP)

Francisco J. Villalón L¹.

¹- Profesor MBTC, CBCT y MBSR.

Programa de Postgrado en Psiquiatría y Salud Mental, Complejo Asistencial Sótero del Río,
Facultad de Medicina - Universidad Diego Portales, Santiago de Chile, Chile
Centro de Educación Médica y Simulación Clínica
Facultad de Medicina - Universidad Diego Portales, Santiago de Chile, Chile
Correo de contacto: francisco.villalon@mail.udp.cl

Fecha de Recepción: 2023-04-06 **Aceptado:** 2023-05-15



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2023 *Pinelatinoamericana*

Resumen

La práctica de *atención plena y compasión* ha demostrado ser efectiva tanto en bienestar emocional y mental, así como en el manejo de diversas afecciones psicológicas y físicas. Sin embargo, su difusión ha llevado a críticas y controversias relacionadas con la falta de uniformidad en la implementación de la práctica, las competencias mínimas necesarias y la instrumentalización de su componente ético/espiritual. Además, se ha observado que los factores comunes, como la alianza terapéutica y la pertenencia del grupo, podrían ser más importantes en la efectividad de la intervención. También se destaca la necesidad de programas adaptados culturalmente y más accesibles. Para abordar estas dificultades, se ha desarrollado el programa de Inter cuidado basado en atención plena y compasión (IBAP), que incluye la integración del componente ético/espiritual y el fomento de la pertenencia del grupo. El programa es modular, adaptable a diferentes poblaciones y está disponible para Latinoamérica. El mismo ha demostrado beneficios en el bienestar emocional y mental en estudios controlados aleatorizados. En conjunto, estas propuestas buscan fomentar la práctica de atención plena y compasión de manera más efectiva y accesible, teniendo en cuenta la diversidad cultural y las necesidades de cada comunidad.

Palabras Claves: atención plena; compasión; mindfulness; meditación.

Resumo

A *prática da atenção plena e compaixão* tem demonstrado ser efetiva tanto no bem-estar emocional e mental, bem como no manejo de diversas condições psicológicas e físicas. No entanto, sua difusão tem levado a críticas e controvérsias relacionadas à falta de uniformidade na implementação da prática, às competências mínimas necessárias e à instrumentalização de seu componente ético/espiritual. Além disso, tem sido observado que fatores comuns, como a aliança terapêutica e o senso de pertencimento do grupo, são ainda mais importantes na efetividade da intervenção. Também é destacada a necessidade de programas adaptados culturalmente e mais acessíveis. Para enfrentar essas dificuldades, foi desenvolvido o programa de Intercuidado baseado em atenção plena e compaixão (IBAP), que inclui a integração do componente ético/espiritual e a promoção do senso de pertencimento do grupo. O programa é modular, adaptável a diferentes populações e está disponível para a América Latina. Ele demonstrou benefícios no bem-estar emocional e mental em estudos controlados randomizados. Em conjunto, essas propostas buscam promover a prática da atenção plena e compaixão de forma mais efetiva e acessível, levando em consideração a diversidade cultural e as necessidades de cada comunidade.

Palavras chaves: atenção plena; compaixão; meditação.

Abstract

The practice of *mindfulness and compassion* has been shown to be effective in improving emotional and mental well-being, as well as managing various psychological and physical conditions. However, its dissemination has led to criticisms and controversies related to the lack of uniformity in its implementation, the minimum competencies required, and the managing of its ethical/spiritual component. In addition, the importance of common factors such as therapeutic alliance and group belonging has been highlighted in its effectiveness. Culturally adapted and more accessible programs are also needed. To address these difficulties, the Inter care program based on mindfulness and compassion (IBAP) has been developed, which includes the integration of the ethical/spiritual component and the promotion of group belonging. The program is modular, adaptable to different populations, and available for Latin America. It has demonstrated benefits in emotional and mental well-being in randomized controlled trials. Together, these proposals seek to promote the practice of mindfulness and compassion more effectively and accessibly, taking into account cultural diversity and the needs of each community.

Keywords: mindfulness; compassion; meditation.

Introducción y propósito

En el devenir de la práctica y realización de los programas basados en *atención plena* o *mindfulness*, se han levantado voces críticas respecto a la instrumentalización de su aplicación y las limitaciones en su implementación. Los diversos programas, orientados a cultivar la cualidad de la *atención hacia la experiencia momento a momento, de forma no elaborativa, con apertura y aceptación* mediante meditaciones, ejercicios e indagación en grupo (Kabat-Zinn y Bishop como se citó en Van Dam et al., 2018), han mostrado beneficios en diferentes indicadores de salud y bienestar. De todas formas, aún es necesaria la reflexión y nuevas formas de abordar la instrumentalización de la práctica, teniendo en cuenta las limitaciones de la efectividad de los programas, los componentes activos y factores comunes y las condiciones mínimas necesarias para poder implementarlo.

Previamente se publicó un marco conceptual de definiciones, programas disponibles, formas de medición, propuestas de mecanismos de acción, junto con efectos positivos y adversos descritos de las intervenciones basadas en *atención plena* (Villalón, 2023). También se abordó la integración del elemento *compasivo*, como el *deseo de aliviar el sufrimiento propio y de otros*, en los programas de segunda generación. A la luz de la evaluación crítica se proponen criterios de referencia para la correcta elección, difusión y comprensión al momento de implementar o investigar estos programas, considerando la diversidad y heterogeneidad presente en el cuerpo de conocimiento actual.

A pesar de los esfuerzos por aumentar el alcance de prácticas en atención plena y compasión a través de Universidades y Fundaciones, se considera necesario incorporar una perspectiva restauradora desde Latinoamérica y el Caribe (LAC), dado que aún existe baja visibilidad en el diálogo académico (Zacca-González et al., 2014). A ello se asocian barreras económicas, geográficas e idiomáticas que dificultan aún más el acceso a la formación y libre divulgación de esta práctica. Es por ello que, el objetivo del presente artículo es abordar de forma propositiva las principales críticas y puntos de inflexión para el desarrollo de investigaciones e implementación de intervenciones basadas en *atención plena y compasión* (IBMC), particularmente enfocado a las posibilidades de ampliar esta práctica en Latinoamérica. A partir de esta reflexión, se elabora la presente propuesta del programa de *Inter cuidado basado en Atención Plena* (IBAP), como un programa modular, adaptable a diferentes poblaciones, abierto y disponible para Latinoamérica para escalar el trabajo y experiencias de forma conjunta.

Discusión

Definiendo mindfulness y compasión

El marco presentado de atención plena y compasión permite ampliar la perspectiva a la diversidad y complejidad de su práctica y teoría presente hasta la fecha, e identificar los desafíos que se enfrentan para continuar en su desarrollo. Particularmente las críticas se han agrupado en el presente texto en tres categorías: 1) criterios de implementación de los programas, 2) factores comunes de efectividad y 3) ausencia de componente ético/espiritual.

Criterios de implementación

Al implementar una intervención en la comunidad es necesario responder preguntas básicas incluyendo ¿qué intervención?, ¿a quién?, ¿cuánto tiempo?, ¿dónde? y ¿quién la realizará? Estas preguntas claves, también deben abordarse en un marco amplio para asegurar la mantención y continuidad en el tiempo, por ejemplo, armando un programa de formación de facilitadores/as o redistribuyendo aquellas personas de alta formación para satisfacer las necesidades de salud local.

En este sentido, es necesario reconocer la diversidad de programas en cuanto a duración, condiciones de salud que abordan y resultados, como también reconocer cuando éstos presentan menor efectividad comparativa. Por ejemplo, con relación a la población, el programa de Terapia cognitiva basada en *Mindfulness*, ha mostrado reducir la frecuencia de recaída en personas con depresión recurrente, aunque tiene menos efectividad cuando presentan menos de tres cuadros de depresión en su vida, o menos experiencias adversas de la infancia (Williams et al., 2014, como se citó en Goldberg, 2022). Otro ejemplo muestra que programas de menos de 4 horas no tendrían un efecto sostenido, lo cual cuestiona las micro intervenciones o recomendaciones superficiales en terapia (Schumer et al., 2018). Los resultados abren el interrogante sobre quienes se benefician realmente de los programas, cuál es el nivel de prevención de implementación ya sea primario, secundario o terciario, si es beneficioso para grupos específicos o para población general y si es efectiva la implementación de ejercicios breves de atención plena. Por lo tanto, es necesario considerar estas preguntas al momento de ofrecer IBM, sobre todo desde una perspectiva de salud pública.

Otra influencia relevante, es el nivel de entrenamiento de facilitadores. Se ha descrito que a menor formación se observa menos efectos positivos. Por ejemplo, un estudio en colegios mostró que profesores/as con dos días de entrenamiento no generan efecto en estudiantes e incluso puede ser perjudicial para un grupo (Dunning et al., 2022). Las competencias mínimas necesarias, tiempo de instrucción y experiencia aún no está definida, pero es posible guiarse por recomendaciones internacionales de grupo de expertos y los tiempos de programas

habituales entre 70 a 100 horas de formación (Crane et al., 2013, como se citó en Goldberg, 2022), sin considerar la experiencia profesional previa que puede estar de antemano asociada a profesiones de salud. Además, los efectos adversos descriptos pueden requerir un manejo por parte de personas entrenadas para que sea beneficioso, por lo tanto, sería óptimo la sensibilidad al trauma y definir la formación adecuada de instructores/as.

Los principales programas de formación de facilitadores a la fecha se encuentran principalmente en Estados Unidos o Europa, lo que genera barreras de acceso, geográfico, idiomático y económico junto con dificultades para escalar los programas de calidad a nivel Latinoamericano y el Caribe. También la diversidad de programas actuales requiere que diferentes facilitadores precisen de capacitarse en cada uno de ellos para su correcta realización. Hasta la fecha, los diferentes protocolos están asociados a diferentes instituciones lo que genera otra barrera de acceso, o desaprovechamiento de profesionales ya altamente capacitados, o con experiencia guiando otros programas de atención plena. Aún es necesario encontrar un balance adecuado que permita facilitar la aplicación del programa de forma eficaz, minimizando riesgos asociados, pero al mismo tiempo ampliando el acceso al mismo.

Basado en las dificultades de los criterios de implementación, se ha propuesto incorporar al programa IBAP por un lado un componente modular que permita adaptarse a diferentes poblaciones y contextos manteniendo un protocolo nuclear, y por otro lado ampliar la oferta de formación a nivel local para poder escalar su implementación a nivel Latinoamericano. Con relación a la organización por módulos, esta permite adaptar ciertos ejercicios, prácticas o reflexiones en torno a un tema específico para una población particular. Por ejemplo, en los ejercicios y diarios de comunicación, se puede adaptar a la comunicación profesional-paciente en el caso del programa IBAP para reducción de riesgo de *burnout* para profesionales de la salud o entre padre/madre e hijo/a en el caso del programa para *burnout* parental. Esta capacidad de flexibilidad y modularidad permite capacitar a un grupo de facilitadores con el programa nuclear, y luego de forma abreviada con las variaciones pertinentes a grupos con necesidades específicas dentro de sus competencias profesionales.

En relación con escalar la implementación, se propone un indicador que permita fácilmente reconocer la experiencia, formación y práctica personal de quien facilita el programa, y de esta forma transparentar para quienes asisten, medir el efecto que ello tiene mediante una plataforma virtual centralizada y permitir así el acceso en lugares remotos con el mejor facilitador posible para un contexto particular. También la creación del programa IBAP de forma local permite la formación de facilitadores definiendo las competencias mínimas para ello, facilitando el acceso de calidad, aunque aún se encuentra en debate la respuesta a esta pregunta. Al mismo tiempo, la posibilidad de escalar en diferentes países de LAC en el programa permite recopilar información relevante local para su implementación y adaptación cultural. Para esto se dispone de una plataforma virtual que permite la recopilación de información, como también facilitar materiales de video, bibliografía e infografías. Otro aspecto relevante, es la disponibilidad del programa en formato virtual que permite un mayor alcance complementando la implementación presencial, junto con la estandarización del

programa con distintos facilitadores. En síntesis, el uso de esta plataforma permite hacer seguimiento, evaluar la efectividad de forma periódica y unificar criterios de enseñanza.

Factores comunes de efectividad

Independientemente de la técnica utilizada, hay factores comunes entre ellas que explican los beneficios de la intervención. Hace varios años, el cuerpo de conocimiento recopilado muestra de forma reiterada este efecto en diferentes campos. Por ejemplo, al prescribir un antidepresivo, independiente si es fármaco o placebo, la persona que prescribe ejerce un efecto por sí mismo en el resultado (McKay et al., 2006, como se citó en Priebe et al., 2020). También, relacionado a distintas técnicas psicoterapéuticas, los factores comunes como la meta consensuada, colaboración, empatía y alianza terapéutica presentan un volumen de efecto mayor en los resultados terapéuticos hasta el doble o el triple que la técnica específica (Wampold, 2015, como se citó en Priebe et al., 2020). Un fenómeno similar se ha descrito en programas grupales, siendo la alianza terapéutica y el sentido de pertenencia al grupo lo que más incide en el resultado (Bowen 2012, como se citó en Goldberg, 2022). Particularmente en las intervenciones basadas en atención plena, encontramos que los elementos activos son la aceptación de la propia experiencia y la meditación (Stein y Witkiewitz, 2020, como se citó en Goldberg, 2022), pero cuando se comparan con grupos de control activo, con un grupo de personas que se reúnen por otra actividad u otra terapia, no hay diferencias con la intervención (McCartney et al., 2021, como se citó en Goldberg, 2022). Esto revela el efecto importante de los factores comunes, del grupo y la pertenencia en estas intervenciones, hechos que deben ser considerados en el grupo control activo o la posibilidad de potenciar este efecto con intervenciones estructuradas.

Por los motivos señalados, el protocolo del programa IBAP está orientado a fortalecer la pertenencia del grupo y espacios de reflexión en torno a los recursos propios y compartidos de cuidado, es decir el *Inter cuidado*. Junto con las prácticas de atención plena, se incorporan elementos que permiten cultivar el apego seguro, compasión, gratitud, la comunicación y la pertenencia. El modelo propone un accionar mediante imaginación de experiencia de seguridad, meditaciones en cultivo de gratitud, compasión así como diarios para registrar percepciones prosociales y comunicacionales, lo cual por sí mismo puede tener efectos positivos afectivos, conductuales y cognitivos (Gillath et al., 2022), que podrían generar una motivación prosocial y fortalecer la percepción de pertenencia hacia el entorno y comunidades. También se propone desarrollar competencias de comunicación mediante la conciencia de sí y de otros, reconociendo la diversidad, escucha activa y reconocimiento de los propios valores. Además, entrega oportunidades mediante la disposición de un grupo en un momento y lugar protegido que permita conectarse. Estos cuatro elementos: de motivación, percepción, competencia y oportunidades permiten el cultivo de la pertenencia (Allen et al., 2021). Previamente se ha descrito que las prácticas meditativas, pueden aumentar la empatía, compasión y actos prosociales en diversas variables, lo cual podría potenciarse con un abordaje directo

mediante una intervención con prácticas en compasión. Tales conductas y acciones facilitarían una modulación conductual frente a la reactividad emocional provocada por el sufrimiento ajeno. El cultivo del sentido de pertenencia, y la promoción de actos prosociales, podría mejorar la calidad de vida y bienestar tanto para las personas como para la sociedad (Luberto et al., 2018).

Ausencia de componente ético/espiritual

Finalmente, una crítica habitual se relaciona con la instrumentalización de la práctica de atención plena y el desarraigo del componente tradicional o espiritual que incluye comunidades, prácticas, rituales, sistema de creencia, virtudes, valores y ética. A pesar de reconocer la relevancia ética, no hay un contenido explícito de los mismos en los programas seculares y quienes participan en ellos traen sus propias reglas éticas lo que podría explicar cierta variabilidad en la efectividad, por lo que se ha recomendado la posibilidad de orientar dicho proceso (Krägeloh, 2016). El efecto de incorporar la ética se ha descrito como beneficioso en las prácticas de Yoga, y recientemente también en meditación (Matko et al., 2022). Particularmente el componente espiritual, entendido como el proceso de búsqueda para descubrir, aferrarse y/o transformar lo que cada persona considera sagrado en su vida puede afectar (Hill y Pargament 2003, como se citó en Pargament et al., 2013). Este es un hecho cultural de gran diversidad, un recurso de afrontamiento frente a la dificultad y puede aportar una serie de beneficios aunque también algunas creencias pueden generar peores resultados en la salud física y mental. Finalmente, los propios valores de facilitadores/as, podrían influenciar el programa o también incidir en el sistema de creencias y culturales en la resolución de algún conflicto, adherencia al tratamiento, forma de abordar el problema y en la forma que se participa en el tratamiento. A pesar de tener un enfoque secular, no quiere decir que la espiritualidad no esté siendo afectada (Tisdale, 1997, como se citó en Pargament et al., 2013). Una orientación inadecuada y perjudicial incluye el rechazo de la dimensión espiritual, la exclusividad de una sola creencia o la sobre-inclusión intentando integrar la creencia de otro en la propia, como también la imposición de creencias o la denigración de la autoridad de una tradición (Hathaway y Ripley, 2009).

Un enfoque posible para abordar las críticas mencionadas es considerar la integración espiritual, la cual ha demostrado previamente que influye en la efectividad del tratamiento. Una visión integrada de ética y espiritualidad abarca el respeto por la diversidad basado en competencias multiculturales como el proceso de tomar conciencia de las propias nociones sobre el comportamiento humano, valores, sesgos, nociones preconcebidas, limitaciones personales; también el intento de libre de juicio de comprender la visión de mundo de personas de diferentes culturas, y la capacidad de implementar intervenciones culturalmente relevantes y sensibles. Además incorpora la sensibilidad emocional, autoconciencia, curiosidad, humildad, cuidado genuino y apoyo incondicional siendo estas actitudes un camino posible para abordar este complejo problema (Arredondo, 1999 y Johnson, 2012, como se citó en Patterson, 2004). Este enfoque ha mostrado que, tratamientos alineados con creencias y valores presentan mayor rapidez de recuperación, mejora

psicológica y prevención de recaídas con efectos significativos comparando con el control pasivo, efecto pequeño en relación al control activo y a su vez, comparado con tratamientos rigurosos presenta similares resultados, aunque mejor en bienestar espiritual (Captari et al., 2018).

Visto el origen budista de la práctica de atención plena, es posible que esto pudiera influir en personas con creencias espirituales o religiosas particulares y por lo tanto dificultar la realización de prácticas de otras tradiciones, como también una aproximación instrumentalizada que pudiese orientar el proceso a perpetuar creencias o valores perjudiciales. Por este motivo, los facilitadores deben reconocer esta dimensión y explorar las propias creencias, espiritualidad y valores que pueden sesgar la facilitación del programa. En el programa IBAP, junto con fomentar este enfoque se elaboran de forma explícita, ejercicios que promueven la reflexión de valores propios, ética y propósitos independiente del sistema de creencia, en un entorno seguro. A pesar de ser un enfoque secular, permite que cada participante explore sus experiencias y recursos espirituales, sin imponer una creencia particular, marco que podría ampliar la diversidad de las personas asistidas.

Propuestas para Latinoamérica: avances y surgimiento del programa Inter cuidado basado en atención plena

Como consecuencia de considerar las dificultades y críticas expuestas, se han generado alternativas que consideren un cuidado integrado al componente ético/espiritual, potenciando la pertenencia y que sea localmente accesible para Latinoamérica. Este es el caso del programa de Inter cuidado basado en atención plena y compasión (IBAP) como un programa modular, adaptable a diferentes poblaciones, abierto y disponible para Latinoamérica y el Caribe para escalar el trabajo de forma conjunta.

El *cuidado* definido como un "*compromiso con el corazón, preocupación, prestar atención, dedicación a algo*" es esencial en el vivenciar humano, y puede distinguirse cuidados: 1) por la vida, 2) por el florecimiento humano y 3) terapéutico. Se han propuesto indicadores de comportamiento como son la atención, la escucha, estar presente con la palabra, la intención de comprensión, la empatía y la compasión (Mortari, 2019). Al considerar la relación ontológica del cuidado recíproco con otros/as y por compartir recursos comunes para mantener el bienestar, se propone el nombre de *Inter cuidado*. El programa se basa en el modelo de la práctica de atención plena que permite la regulación atención, que a su vez facilita la modulación corporal, emocional y cognitiva. Esta autorregulación, orientada a través del componente ético y compasivo permite el cultivo y relaciones de Inter cuidado (Figura 1).

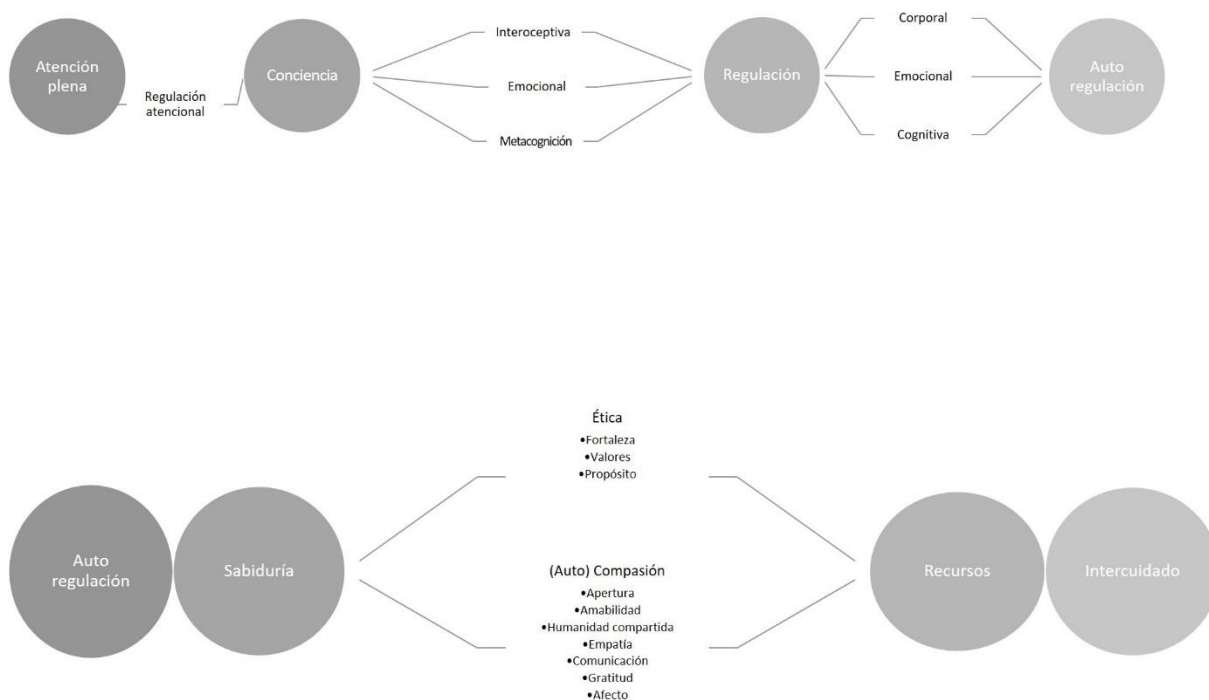


Imagen N° 1. Esquema del modelo del programa Inter cuidado basado en Atención plena (IBAP) descrito en el texto

El programa se compone de ocho módulos de dos horas cada uno a lo largo de dos meses. Los primeros tres módulos se centran en el cultivo de atención plena, y desde la sesión cuatro se incorpora progresivamente elementos de compasión y ética/espiritualidad. En la tabla 1 se expone los módulos y temas principales. Un programa preliminar fue evaluado de forma piloto (Villalón et al., 2020), y posteriormente el programa formal en dos estudios de intervención aleatorizados con beneficios sobre bienestar, síntomas de depresión y ansiedad en estudiantes de medicina con una versión abreviada, y *burnout* en médicos, con la versión completa (Villalón et al., 2022; Villalón et al., 2023 ; Villalón y Moreno, 2021).

Tabla N° 1: Contenido de las ocho sesiones del programa de intercuidado basado en atención plena. M = ejercicios modulares adaptables a cada grupo específico

N Sesión	Nombre	Contenido	Estrategias
0	Introducción	El modelo de Inter cuidado Reglas y recomendaciones	Presentaciones modelo
1	Atención plena y piloto	Atención plena vs automatismo El cuerpo experiencia directa vs indirecta Intención de cuidado y propósito	Meditación de la pasa de uva Meditación corporal Momento de cuidado
2	Explorar la mente	La mente que divaga, la percepción y creencias (M)	Meditación corporal Ejercicio cognitivo Meditación sedente Ejercicio de hábitos
3	El color de la experiencia	Evaluación de la experiencia y sus partes (M) Mente dispersa	Meditación sedente Diario agradable (M) Espacio de respiración Ejercicio de hábitos
4	La Humanidad compartida	Acercarse al malestar y aceptación (M) Necesidades y la humanidad compartida	Meditación en movimiento Diario desagradable (M) Escucha atenta Ejercicio del error
5	Aceptación y Gratitud	Aceptación (M) Necesidades humanas y emociones (M) Gratitud y Recursos (M)	Meditación REAL (M) Espacio de 3 pasos adicional (M) Escucha reflejo Ejercicio de recursos (M) Meditación de Gratitud (M)
6	Autocompasión	Compasión y autocompasión Comunicación compasiva (M) Recursos de cuidado (M)	Meditación de autocompasión. Escucha compasiva (M) Diario de comunicación (M) Ejercicio de recursos (M)
7	Compasión e Inter cuidado	Cuidado y compasión Inter cuidado (M)	Meditación abierta Comunicación compasiva (M) Diario de recursos (M) Plan de Inter cuidado (M) Meditación Metta
8	Cultivar el presente	Resumen de información y modelo Valores y principios (M)	Momento de cuidado y Metta Revisión grupal Ejercicio Valores/principios (M)

Conclusión y Perspectivas

Han pasado siglos desde la divulgación de las prácticas contemplativas en diferentes culturas y cinco décadas desde el constante aumento de investigación científica en el área. La ampliación de la práctica de atención plena y compasión plantea una serie de aprendizajes, experiencias y desafíos para continuar su cultivo. Particularmente en Latinoamérica y el Caribe, se abre una oportunidad de colaboración y elaboración de programas compartidos que permitan la implementación y acceso manteniendo la calidad de este, potenciando la pertenencia y conductas prosociales en un marco de diversidad cultural y espiritual.

Aún es necesario continuar unificando criterios y explorando la diversidad de representaciones, particularmente desde la riqueza cultural del territorio Latinoamericano y del Caribe, donde posiblemente algunos de los conceptos cultivados en la meditación, estén ya en el léxico y cosmovisión de los pueblos, como también representaciones visuales alternativas a las encontradas habitualmente en medios.

Que los desafíos planteados sean una entrada sin puerta, a una humanidad más atenta y compasiva.

Bibliografía

- Allen, K.-A., Kern, M. L., Rozek, C. S., McInerney, D. M., y Slavich, G. M. (2021). Belonging: A review of conceptual issues, an integrative framework, and directions for future research. *Australian Journal of Psychology*, 73(1), 87-102. <https://doi.org/10.1080/00049530.2021.1883409>
- Captari, L. E., Hook, J. N., Hoyt, W., Davis, D. E., McElroy-Heltzel, S. E., y Worthington, E. L. (2018). Integrating clients' religion and spirituality within psychotherapy: A comprehensive meta-analysis. *Journal of Clinical Psychology*, 74(11), 1938-1951. <https://doi.org/10.1002/jclp.22681>
- Dunning, D., Ahmed, S., Foulkes, L., Griffin, C., Griffiths, K., Leung, J. T., Parker, J., Piera Pi-Sunyer, B., Sakhardande, A., Bennett, M., Haag, C., Montero-Marin, J., Packman, D., Vainre, M., Watson, P., MYRIAD Team, Kuyken, W., Williams, J. M. G., Ukoumunne, O. C., Blakemore, S. J., ... MYRIAD Team Group (2022). The impact of mindfulness training in early adolescence on affective executive control, and on later mental health during the COVID-19 pandemic: a randomised controlled trial. *Evidence-based mental health*, 25(3), 110-116. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2022-300460>
- Gillath, O., Karantzas, G. C., Romano, D., y Karantzas, K. M. (2022). Attachment Security Priming: A Meta-Analysis. *Personality and social psychology review: an official journal of the Society for Personality and Social Psychology, Inc.*, 26(3), 183-241. <https://doi.org/10.1177/10888683211054592>
- Goldberg S. B. (2022). A common factors perspective on mindfulness-based interventions. *Nature reviews psychology*, 1(10), 605-619. <https://doi.org/10.1038/s44159-022-00090-8>
- Hathaway, W. L., y Ripley, J. S. (2009). Ethical concerns around spirituality and religion in clinical practice. In J. D. Aten & M. M. Leach (Eds.), *Spirituality and the therapeutic process: A comprehensive resource from intake to termination* (pp. 25-52). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/11853-002>
- Krägeloh, C. U. (2016). Importance of Morality in Mindfulness Practice. *Counseling and Values*, 61(1), 97-110. <https://doi.org/10.1002/cvj.12028>
- Luberto, C. M., Shinday, N., Song, R., Philpotts, L. L., Park, E. R., Fricchione, G. L., y Yeh, G. Y. (2018). A Systematic Review and Meta-analysis of the Effects of Meditation on Empathy, Compassion, and Prosocial Behaviors. *Mindfulness*, 9(3), 708-724. <https://doi.org/10.1007/s12671-017-0841-8>
- Matko, K., Sedlmeier, P., y Bringmann, H. C. (2022). Embodied Cognition in Meditation, Yoga, and Ethics-An Experimental Single-Case Study on the Differential Effects of Four Mind-Body Treatments. *International journal of environmental research and public health*, 19(18), 11734. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811734>
- Mortari, L. (2019). *Filosofía del Cuidado* (1ra ed.). Editorial Universidad del Desarrollo.
- Pargament, K. I., Exline, J. J., y Jones, J. W. (2013). *APA handbook of psychology, religion,*

and spirituality (Vol 1): Context, theory, and research (pp. xxvii, 740). American Psychological Association.
<https://doi.org/10.1037/14045-000>

Patterson, C. H. (2004). Do We Need Multicultural Counseling Competencies? *Journal of Mental Health Counseling*, 26(1), 67-73.
<https://doi.org/10.17744/mehc.26.1.j7x0nguc7hjh545u>

Priebe, S., Conneely, M., McCabe, R., y Bird, V. (2019). What can clinicians do to improve outcomes across psychiatric treatments: a conceptual review of non-specific components. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 29, e48.
<https://doi.org/10.1017/S2045796019000428>

Schumer, M. C., Lindsay, E. K., y Creswell, J. D. (2018). Brief mindfulness training for negative affectivity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of consulting and clinical psychology*, 86(7), 569-583.
<https://doi.org/10.1037/ccp0000324>

Van Dam, N. T., van Vugt, M. K., Vago, D. R., Schmalzl, L., Saron, C. D., Olendzki, A., Meissner, T., Lazar, S. W., Kerr, C. E., Gorchov, J., Fox, K. C. R., Field, B. A., Britton, W. B., Brefczynski-Lewis, J. A., y Meyer, D. E. (2018). Mind the Hype: A Critical Evaluation and Prescriptive Agenda for Research on Mindfulness and Meditation. *Perspectives on Psychological Science*, 13(1), 36-61.
<https://doi.org/10.1177/1745691617709589>

Villalón, L. F. J., Correa, M. E. y Cabieses, B. (2020). Intervención basada en mindfulness y pintura para cuidadores de niños y adolescentes con necesidades especiales: Un estudio piloto. *Revista Archivos en Medicina Familiar*, 22(2):61-71.
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=90975>

Villalón L. F. J. (2023). Mindfulness, compasión e inter cuidado: su marco conceptual. *Pinelatinoamericana*, 3(1), 42-53.
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/40756>

Villalón, F. y Moreno, I. (2021, agosto 29). Curricular, Mindfulness, psychoeducational interventions for Mental Health and wellbeing in medical students during COVID-19 pandemic: Preliminary Results. AMEE Conference.

Villalón, F., Serrano, P., Rocuant, A., y Bertoglio, V. (2022, noviembre 10). Intervención online de inter-cuidado basada en mindfulness para reducir burnout en médicos durante la pandemia por COVID19: Resultados preliminares de un estudio clínico randomizado. LXXVII Congreso Sociedad Chilena de Neurología Psiquiatría y Neurocirugía, Chile.

Villalón F. J., Moreno M. I., Rivera, R., Venegas, W., Arancibia J. V., Soto A, y Pemjean, A. (2023). Brief online mindfulness and compassion based inter-care program for students during COVID19 pandemic: A randomized controlled trial. *Mindfulness*, [en prensa].

Zacca-González, G., Chinchilla-Rodríguez, Z., Vargas-Quesada, B., y de Moya-Anegón, F. (2014). Bibliometric analysis of regional Latin America's scientific output in Public Health through SCImago Journal & Country Rank. *BMC public health*, 14, 632.
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-632>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

El autor de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana*.

Contribución de los autores:

El autor se hace públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.

La Epigenética y el Síndrome Fetal Alcohólico

Epigenética e Síndrome Alcoólica Fetal

Epigenetics and Fetal Alcohol Syndrome

Roberto A. Rovasio¹, Natalia L. Battiato².

¹Médico Cirujano. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
Técnico de Laboratorio (Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas; Argentina).
Doctor en Medicina (Universidad Nacional de Córdoba).
Docteur d'Université (Université Paris Nord, XIII, France).
Profesor Emérito (Universidad Nacional de Córdoba).
Investigador Principal (CONICET). Jubilado.
Comunicador Científico (UNC).
Correo de contacto: rovasio@yahoo.com.ar
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3907-0252>

²Técnica de Laboratorio (Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas; Argentina).
Profesora Ayudante "A" (Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales; Argentina).
Responsable Área Cultivo Celulares (Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales. Centro de Biología Celular y Molecular; Argentina).

Fecha de Recepción: 2023-06-20 **Aceptado:** 2023-06-23



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2023 *Pinelatinoamericana*

Resumen

La integración de Epigenesis, PINE y Síndrome Fetal Alcohólico introduce una visión holística de la bio-medicina, comprendida desde la investigación científica básica hasta su proyección a la sociedad. También se incluye en el marco de intereses de diverso tipo y de factores sociales que la condicionan o sustentan. En esta revisión, se bosquejarán las bases de las mencionadas áreas del conocimiento en un intento de ofrecer una visión objetiva y desprejuiciada de su estado actual.

Palabras Claves: epigenoma; síndrome fetal alcohólico; embrión; toxicidad alcohólica.

Resumo

A integração da Epigênese, PINE e Síndrome Alcoólica Fetal introduz uma visão holística da biomedicina, que vai desde a pesquisa científica básica até sua projeção para a sociedade. Insere-se também no quadro de interesses de diversa índole e de fatores sociais que o condicionam ou sustentam. Nesta revisão, serão delineadas as bases das áreas de conhecimento supracitadas, na tentativa de oferecer uma visão objetiva e sem preconceitos de seu estado atual.

Palavras chaves: epigenoma; síndrome alcoólica fetal; embrião; toxicidade alcoólica.

Abstract

The integration of Epigenesis, PINE and Fetal Alcohol Syndrome introduces a holistic vision of biomedicine, ranging from basic scientific research to its projection to society. It is also included in the framework of interests of various kinds and social factors that condition or sustain it. In this review, the bases of the aforementioned areas of knowledge will be outlined in an attempt to offer an objective and unprejudiced view of their current state.

Keywords: epigenome; fetal alcohol syndrome; embryo; alcoholic toxicity.

Introducción

En las últimas décadas, las ciencias modernas –en particular, la biomedicina–, puso especial énfasis en el concepto de *integración* como uno de sus importantes cimientos. Una posición que también se expandió hacia disciplinas de las áreas sociales, políticas, económicas y, hasta, religiosas.

Asimismo, un reciente paradigma fundacional comprende la complejidad de la *Psico-Immuno-Neuro-Endocrinología* (PINE)⁽¹⁾, implementado como la acción de unir, incorporar y entrelazar áreas previamente –o en apariencia– ajenas, dispares o divergentes, asimilándolas en una globalidad con sentido totalizador.

En este artículo, se procura revisar la integración, no siempre evidente, entre algunos recientes conceptos básicos del desarrollo embrionario (*Epigenética*), con aspectos neuro-conductuales que convergen en la etiopatogenia de un trastorno conocido desde la remota antigüedad (*Síndrome Fetal Alcohólico*).

La epigenética..., y algo de historia

El término **epigenética** (o epigénesis, en sentido amplio) puede rastrearse desde épocas muy remotas⁽²⁾ (Rovasio, 2006; Eynard et al., 2016). Y luego de varios siglos de idas y vueltas alrededor de este concepto, a mediados del siglo XX, Conrad Waddington (1905-1975) lo explicitó como *interacciones causales entre los genes y los factores extrínsecos que producen el fenotipo* (PNEI Review, 2023). Actualmente, en un campo biológico en rápida expansión, el concepto ganó precisión con la idea que *la epigenética involucra los cambios heredables en la función génica que se producen sin una modificación en la secuencia de nucleótidos del ADN*⁽³⁾. Es decir, un diálogo entre los genes y el medio ambiente, éste último como un amplio abanico de posibles influencias desde el entero universo hasta el microambiente molecular de la célula.

Para llegar a este concepto, resultaría útil considerar que, desde mediados del siglo XIX y por más de cien años, se transcurrió por una época brillante de la biología, con nuevos descubrimientos biológicos. Fueron importantes precursores los estudios del núcleo celular, de la fusión del ovulo y el espermatozoide, del

⁽¹⁾ También como Psico-Neuro-Immuno-Endocrinología (PNIE), Psico-Neuro-Endocrino-Immunología (PNEI) o *Psychoneuroendocrinology* (PNE), <https://www.ispne.net/>

⁽²⁾ Alfonseca M. (2018). Divulgación de la Ciencia. Blog. <https://divulciencia.blogspot.com/2018/04/preformacion-y-epigenesis.html>; <https://divulciencia.blogspot.com/2018/04/epigenesis-y-epigenetica.html>; <https://divulciencia.blogspot.com/2018/04/el-fin-del-gen-egoista.html>; <https://divulciencia.blogspot.com/2018/04/evolucion-siglo-xxi.html>

⁽³⁾ The Epigenome Network of Excellence (NoE). (2023). <https://www.epigenome-noe.net/> Epigenética. (2023). <https://es.wikipedia.org/wiki/Epigen%C3%A9tica> Waddington C.H. (2023). https://es.wikipedia.org/wiki/Conrad_Hal_Waddington

intercambio de cromosomas paternos y maternos en el cigoto, y del aislamiento del ADN por J. F. Miescher (1844-1895), en principio sin saber de qué se trataba.

Vale destacar que, al comienzo de la larga búsqueda de la molécula responsable de la transmisión de los caracteres hereditarios, se pensó y trabajó mucho sobre las proteínas, estudiadas como adecuadas moléculas por su cantidad, variedad y complejidad. Para esos tiempos, el ADN era definido como “una molécula larga, monótona y aburrida”. En la misma época, surgieron las propuestas sobre el origen de las especies, los primeros pasos de la genética y los trabajos pioneros de la embriología (véase Rovasio et al., 2016 b, c).

Las nociones obtenidas sobre el desarrollo embrionario durante el siglo XIX, junto con los avances en la bioquímica y la físico-química, fueron fundamentales para que, en la década de 1950, se sentaran las bases moleculares de la asociación del ADN con la transmisión de la herencia, en particular al producirse el descubrimiento de la doble hélice del ADN por Francis Crick (1916-2004), James Watson (1928--) y Rosalind Franklin (1920-1958). Esto permitió comenzar a descifrar el Código Genético a partir de los años 1960s. Y así, se restableció una idea de preformismo, pero esta vez sobre una base molecular, cuando Francis Crick en 1958, propuso el **Dogma Central de la Biología Molecular**: “*Toda la información biológica está en los genes. La transferencia de esa información se verifica siempre de ácido nucleico a ácido nucleico, o de ácido nucleico a proteína, pero nunca de proteína a proteína o de proteína a ácido nucleico*”⁽⁴⁾ (Figura N° 1) (Crick, 1958, 1970).

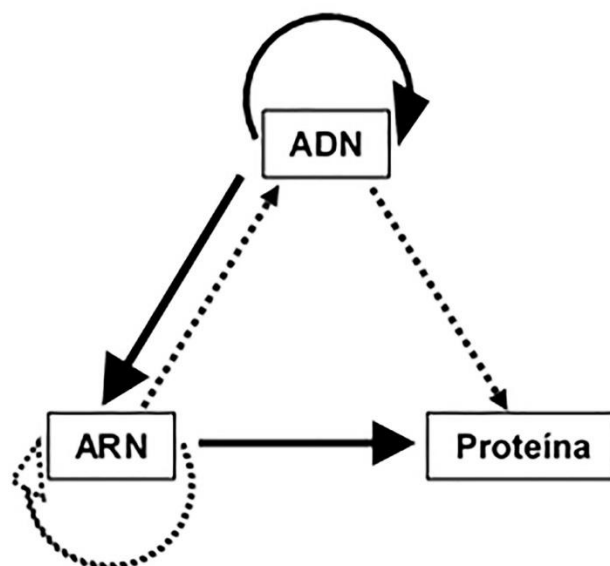


Figura N° 1. Dogma Central de la Biología Molecular. La transferencia de información (flechas enteras) se hace de ADN a ADN (replicación), de ADN a ARN (transcripción) y de ARN a Proteína (traducción). Las flechas quebradas indican casos excepcionales (Crick, 1958, 1970).

⁽⁴⁾ National Human Genome Research Institute. National Institutes of Health (NIH). Bethesda, USA.
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Central-Dogma#:~:text=El%20dogma%20central%20de%20la,ARN%20directamente%20a%20la%20prote%C3%A9ina,Dna.>

A partir de aquellos pioneros de los años 1950s, se comenzó a aislar y a identificar genes como trozos discretos de ADN, se los disecó, analizó y sintetizó. Una consecuencia fue el descubrimiento que la especie humana es genéticamente muy cercana, no solo de los “primos peludos” (chimpancés, gorilas y gibones), sino también de otros integrantes del mundo animal. La determinación de genomas permitió conocer que el ADN de un ser humano comparte semejanzas con el ADN de cualquier otro ser humano en más del 99%. Y esto, que para algunos parecía exagerado, otros lo vieron como bastante lógico y razonable. De todos modos, no fue fácil asimilar que las diferencias entre cualquier ser humano del planeta, estaba determinado sólo por el 1% de su ADN. Esta sorpresa de los científicos aumentó hasta el estupor cuando se logró establecer que el ADN de un ser humano es compartido en más del 20% con el ADN de muchos gusanos, el 75% con el de las vacas, el 80% con el de ovejas, el 90% con el de ratones, el 92% con el de perros y el 98% con el de monos (Eynard et al., 2016; Alberts et al., 2022; Lewis, 2023).

La entrada en escena de la biología molecular y la apertura mental de muchos científicos (aunque no de todos), permitió empezar a intentar conocer los complejos mecanismos de regulación que pudieran explicar de qué manera la enorme diversidad biológica observable en el planeta podría desarrollarse sobre la base de sólo una pequeña proporción de un singular ADN diferente entre especies muy distintas en sus formas y funciones. No pareció razonable que tantas diferencias fuesen determinadas en función de un código inscripto en los segmentos de ADN de una escasa proporción del genoma. Estos pensamientos empujaron a indagar (y encontrar) alguna función oculta del, hasta entonces, inexplorado “ADN basura” (véase más adelante), y reflataron un enfoque moderno de la epigénesis. Se comenzó a responder con evidencias lo que, actualmente, sólo asoma como la parte visible de un enorme iceberg todavía oculto. También se comenzó a discutir y clarificar la aparente paradoja biológica de la Unidad y Diversidad de los seres vivos.

En años recientes, fueron editadas obras importantes sobre estos tópicos. Una de las principales, el libro “La Canción de la Célula: Una Exploración de la Medicina y del Humano Nuevo”, de Siddhartha Mukherjee, médico, investigador y laureado divulgador científico sumergido en la tradición genómica y celular, que ha visto el poder y las limitaciones de esos enfoques para lograr respuestas convincentes. “El atomismo biológico –dice Mukherjee–, está llegando a sus límites explicativos...; así como los genes son explicaciones incompletas de la complejidad y diversidad de los organismos, también las células, por sí mismas, son explicaciones incompletas de la complejidad de los organismos. Necesitamos considerar las interacciones célula-célula y las interacciones célula-ambiente, dando paso al holismo en la biología celular”⁽⁵⁾.

De acuerdo con los modernos enfoques de la biología, los genes individuales o el genoma completo son sistemas de información interactivos y depositarios de la herencia en tanto integrado con acciones de diversas “señales” de su micro- o macroambiente. Hoy se sabe que, además del código genético grabado en el ADN, hay (muchos) otros factores que regulan cómo, cuándo y donde actúan, y cómo,

⁽⁵⁾ The Song of the Cell: An Exploration of Medicine and the New Human. Siddhartha Mukherjee. 2022. 496 pp. Bodley Head. London, UK.

cuándo y dónde comienzan y terminan de funcionar. Y muchos de esos sistemas reguladores, sin duda, pertenecen a la órbita del medio ambiente –en sentido amplio–, que están ayudando a explicar la aparente paradoja biológica desde un enfoque epigenético. Una Diversidad de los seres vivos basada en una compleja regulación de la Unidad conservada, que también permitiría, sobre la base de los seres vivos contemporáneos, inferir los cambios ocurridos en la escala evolutiva, que son la base de la integración de la reciente disciplina de Evo-Devo (Recuadro 1).

En síntesis, los genes aportan los elementos básicos para la construcción y funcionamiento de los organismos vivos, transmitidos de progenitores a hijos mediante la embriogénesis. Pero la actividad (la “expresión”) de esos genes puede ser modificada mediante cambios químicos (acetilación, metilación, etc.) que inducen variaciones en la información transmitida por el código genético (Figura N° 2) (Rovasio, 2006; Kornblihtt, 2015; Eynard et al., 2016; Alberts et al., 2022).

Recuadro 1: El concepto de Evo-Devo⁽⁶⁾

Como parte de nuevos desarrollos en las áreas científicas asociadas a desarrollo embrionario, epigenética y evolución, eclosionó la **Evo-Devo**, por su acrónimo en inglés (*Evolution + Development* = Evolución + Desarrollo [embrionario]), o en castellano como **Biología Evolutiva del Desarrollo** o **Biología del Desarrollo Evolutivo**. La Evo-Devo se está estableciendo como una “última moda” en Biología (que también las hay) y se podría anticipar que –junto con la epigenética– en un futuro no lejano, serán fuentes de conceptos trascendentes en el amplio espectro de las ciencias de la vida (Goodman, 2000; Rendón, 2013; Nuño de la Rosa, 2016; Rovasio et al., 2016 b).

En una difícil síntesis de Evo-Devo, el concepto de Evolución expresa los cambios de los organismos a lo largo de millones de años, condicionados por el desarrollo embrionario que, a su vez, depende de la integración entre información genética (ADN) y epigenética (ambiente). Estos mecanismos determinantes del desarrollo embrionario, son a su vez condicionados y condicionantes al insertarse en la variable temporal que conforma la base evolutiva de los seres vivos.

Con las mencionadas “herramientas epistémicas”, la Evo-Devo utiliza el conocimiento de los niveles celular y molecular embrionario del ser vivo actual, para deducir los cambios que durante el tiempo evolutivo se habrían producido desde los organismos más simples hasta los más complejos. Aunque todo pudo haberse iniciado en la famosa “sopa prebiótica” hace 3.500 millones de años, los conceptos biológicos actuales resultan de la sedimentación, transformación e integración de ideas desde hace menos de cuatro milenios.

Mientras, por una parte, la **genética** trata sobre el **genoma** (el ADN) que, en cada célula, contiene la **información necesaria para que un organismo pueda ser y funcionar**, por otra parte, la **epigenética** trata del **epigenoma**, que se encarga de gestionar el genoma y **modula cómo y cuándo un organismo es y funciona** (Figura

⁽⁶⁾ Evo-Devo. https://es.wikipedia.org/wiki/Biolog%C3%ADa_evolutiva_del_desarrollo

Nº 2). Otra metáfora del complemento entre genoma y epigenoma podría surgir en la imagen del genoma como un libro –donde letras, palabras, frases y capítulos representan formas de almacenar la información, idéntica en cada una de las copias del libro–, en tanto que el epigenoma sería la lectura e interpretación del libro, que dependerá de la complejidad de factores subjetivos, formativos y emocionales de cada lector. Otro ejemplo sería el genoma equiparado con el disco duro de una computadora, y el epigenoma el sistema operativo que ordena los datos. La epigenética, entonces, permite diferentes “interpretaciones” de un molde fijo (el código genético), que da como resultado distintas lecturas, según sus condiciones de integración (Figura Nº 2).

Asimismo, es importante tener en cuenta que el repertorio de las posibles influencias ambientales (epigenéticas) se pueden expresar en una amplitud que abarca desde las radiaciones cósmicas hasta los cambios moleculares en la intimidad de los seres vivos, pudiendo éstos derivar de la dieta alimentaria, la bebida consumida y el aire respirado.

También se deben considerar otras causas epigenéticas asociadas al estrés, tales como los trastornos endocrinos, inmunitarios o psico-neurológicos, factores aún poco (o nada) conocidos, pero con potencial influencia sobre el funcionamiento y regulación de la expresión génica (PNEI Review, 2023). No obstante, es necesaria una profundización de los estudios y una optimización de los resultados para llegar a conclusiones consistentes y convincentes. En un reciente trabajo de revisión, sobre aspectos epigenéticos y alteraciones del sistema inmunitario como parte de los efectos del alcohol en la etapa prenatal, se reconoce una posible relación entre estas condiciones. Sin embargo, se advierte que los resultados deben ser interpretados con precaución ya que muchos de ellos son correlativos más que causales. Estudios profundos sobre la base de métodos más estandarizados, que permitan una mejor comparación entre las numerosas variables biológicas y estadísticas consideradas, serán necesarios para llegar a inferencias causales sobre los numerosos tópicos abarcados (Lussier et al., 2021).

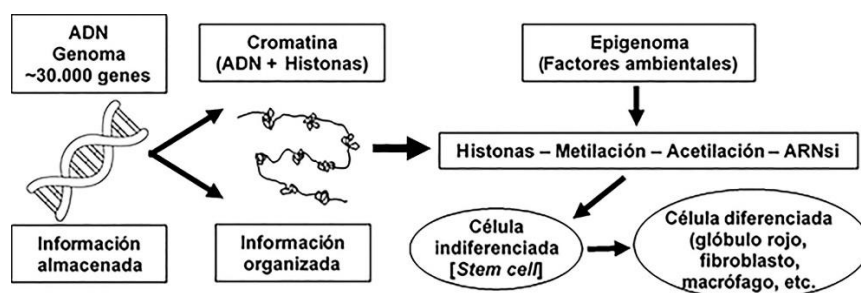


Figura Nº 2. Sinopsis epigenética: Cada núcleo celular de un organismo contiene toda la información genética almacenada (ADN), organizada con proteínas asociadas (cromatina). La secuencia de bases del ADN determina la síntesis de miles de proteínas diferentes, pero la regulación de la expresión o silenciamiento de segmentos de ADN (activación/inactivación de genes) está influenciado por factores ambientales que organizan el ADN (histonas), o por “marcas” en algunas de sus bases (metilación, acetilación), o por bloqueos de trozos del ADN (ARNsi), dando como resultado variedades de proteínas diferentes. Una célula indiferenciada o célula madre [*stem cell*] tiene potencialidad para diferenciarse en distintos tipos celulares (glóbulo rojo, fibroblasto, macrófago, etc.), como respuesta al código genético del ADN modulado por los estímulos recibidos desde su micro-ambiente (Rovasio, 2006).

Así, las interacciones entre el microbioma intestinal, el sistema inmune y el cerebro son temas emergentes de interés en los mecanismos de desarrollo del sistema nervioso central en condiciones normales y patológicas (Rovasio, 2022). Y vale mencionar que son casi inexistentes los trabajos de investigación sobre la participación del sistema PINE en condiciones de exposición multisistémica al alcohol y otros tóxicos en la etapa prenatal y postnatal temprana, sin duda una rica fuente de futuros hallazgos sobre este importante tema de estudio, tanto en sus aspectos experimentales básicos, como clínicos y terapéuticos.

Desde que se comenzó a descifrar el genoma de muchas especies (incluidos los ~30.000 genes del ser humano), se observó que sólo una menor proporción de esos genes (5-10%) contienen los códigos para la síntesis de todas las proteínas estructurales y funcionales del organismo. La mayor parte del resto del genoma, cuya función aún se desconoce, fue considerado durante mucho tiempo (incluso, hasta hoy) como “restos evolutivos atávicos”, “secuencias sin importancia” o “basura genética” (Eynard et al., 2016; Alberts et al., 2022). Tan fuerte fue (es) la tradición establecida desde el nacimiento de la “doble hélice del ADN” en la década de 1950 (Crick, 1958, 1970), que su dominio del campo científico con el concepto de “un gen > una proteína > una función”, dejó fuera de juego a la mayor parte del ADN de cualquier ser vivo cuyas funciones son aún poco o nada conocidas.

Sin embargo, en las últimas décadas, nuevas vías de investigación contribuyeron a relativizar el determinismo genético estricto y poner en cuestión aquellos conceptos transmitidos con fuerza doctrinal. Por una parte, el descubrimiento de que un gen puede dar origen a varias proteínas con funciones diferentes (y en algunos casos opuestas), desde los virus hasta el ser humano mediante un mecanismo llamado de empalme alternativo [*alternative splicing*] (Marasco y Kornblihtt, 2023). Por otra parte, se volvió a pensar en términos epigenéticos, así como a indagar sobre aquel malogrado “ADN basura”, encontrándose que en muchos casos su función (hasta entonces desconocida) sería regular la expresión de los llamados genes estructurales y funcionales. Además, se ha empezado a conocer, relacionar e integrar la participación de los “segmentos mudos” de ADN en la mecánica de la evolución de los seres vivos, más allá del mecanismo darwiniano de la selección natural (Sandín, 2019; Rovasio, 2023).

A medida que se va conociendo más sobre la función del epigenoma, se observa que la expresión (funcionamiento) de los genes (síntesis de proteínas) es un proceso mucho más complejo de lo que se pensaba. Un mecanismo que depende del espacio (genes que se expresan en una parte del embrión y no en otra), y también depende del tiempo (genes que se expresan en momentos específicos del desarrollo embrionario, pero no en otros). También hay genes que dependen de la regulación ejercida por otros genes (Kornblihtt, 2015; Alberts et al., 2022).

No obstante, el concepto reduccionista del gen como la unidad exclusiva de la información molecular heredable, seguirá siendo difícil de modificar (mucho menos, erradicar), ya que sigue siendo muy conveniente para los grandes negocios y prácticas de manipulación genética de las grandes industrias farmacéuticas y biotecnológicas, en especial de los cultivos transgénicos, quizás también de las vacunas, con un creciente control sobre la investigación científica y su manipulación con fines comerciales. Esta desafortunada posición suele estar asociada al desinterés en tomar en cuenta las complejas interacciones biológicas y

ecológicas, difíciles de controlar o prevenir sus consecuencias, y que pueden conducir a riesgos indeterminados para el ser humano y su único hogar en la biosfera planetaria (Rovasio, 2020; 2023).

El desarrollo del embrión..., y algo más

123

En la época del faraón Akenaton (1372-1336 AC), ya se tenía el concepto de que en la formación de un nuevo individuo participaba el “germen de la mujer” y la “semilla del varón”. Mucho tiempo después, Hipócrates (460-370 AC) sostenía la semejanza del desarrollo de aves y seres humanos. Y en los mismos lejanos tiempos, quizás fue Aristóteles (384-322 AC) quien comenzó a preguntarse: ¿Cómo se forma un embrión? Y para intentar responderse, hizo experimentos empíricos, mucho antes que Galileo Galilei (1564-1642), el reconocido “padre del método científico”. El Estagirita puso a incubar huevos de gallina, los fue abriendo diariamente y realizó observaciones cruciales que le permitieron proponer las primeras bases de la Epigénesis, contrariando las ideas del Preformismo y del Homúnculo, que ya asomaban en aquellas épocas.

Desde el siglo V AC, la Teoría Preformista sostenía que el embrión no era más que el crecimiento de un organismo que ya estaba formado en miniatura en las células germinales, idea vigente por más de un milenio hasta que, a fines del siglo XVII, el preformismo se separó en dos corrientes. Una de ellas, defensora del Espermismo, sostenía que el mini-individuo residía en el espermatozoide (Homúnculo o Animáculo), contando como uno de sus defensores a Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) –inventor de los primeros microscopios–, que llegó a declarar haberlos visto y, además, ¡dibujado! (Figura N° 3). La otra opinión, partidaria del Ovismo, defendía la idea de que el individuo en miniatura residía en los óvulos, y entre sus defensores había importantes pioneros de la biología como Marcello Malpighi (1628-1694) y Lazzaro Spallanzani (1729-1799).

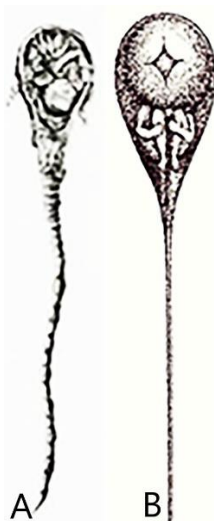


Figura N° 3. Espermatozoides con homúnculos dibujados (A) e idealizados (B) por Anton van Leeuwenhoek.

Aunque hoy estas concepciones parecen absurdas, se mantuvieron durante mucho tiempo, hasta que el “sentido común” hizo ver que, para ser verdadera cualquiera de ellas, requeriría que las células germinales (óvulos y/o espermatozoides) contuvieran un mini-individuo, que a su vez debería contener un mini-individuo en sus propias células germinales, y así sucesivamente, a la manera de una infinita Mamushka o Muñeca Rusa. Aunque hubo quienes trataron de explicar esta incongruencia, eso ya es otra historia.

A partir del siglo XVIII, al disponer de mejores microscopios, las opiniones volvieron a favorecer a las ideas de epigénesis, aunque también en esta etapa (lejos aún de sus bases moleculares), predominaron muchas propuestas sobre “fuerzas formativas”, “fuerzas organizadoras” o “fuerzas vitales” –invisibles y semejantes a la fuerza gravitacional propuesta por Newton (1643-1727)–, como responsables de la formación y desarrollo del embrión.

El desarrollo embrionario es el paradigma de una integración mediante interacciones entre moléculas y células que organizan estructuras complejas. Una verdadera “cooperación” que produce el pasaje desde el *estado unicelular* hacia el *estado multicelular*. Ese gran paso evolutivo, que en la *filogenia* (origen y desarrollo de los seres vivos) transcurre en millones de años, en la *ontogenia* (desarrollo de cada organismo) ocurre, según la especie, en lapsos que van desde horas hasta meses (Figura N° 4). En el progreso de ambas escalas (filogenia/ontogenia) existe un punto de partida que corresponde a las primeras interacciones de comunicación, reconocimiento e integración entre moléculas y células, como es el caso entre ovulo y espermatozoide en la formación de un nuevo individuo.

Luego de esta primera “cooperación” celular, el embrión está en condiciones de formar sus diferentes tejidos y, a partir de ellos, los esbozos de sus órganos y sistemas. Para ello, avanza por una compleja etapa de diferenciación, con aparición de poblaciones celulares especializadas en distintas funciones (histogénesis = formación de los tejidos). Así, el organismo adquiere las estructuras aptas para su revestimiento y protección, para moverse y mover sus órganos, para recibir señales del exterior y estímulos de su propio cuerpo y para elaborar las respuestas biológicas adecuadas, todo ello durante el transcurso del periodo de la morfogénesis (desarrollo de órganos y sistemas), que será la base de un organismo complejo (Eynard et al., 2016).

Aunque la ontogénesis presenta variaciones que dependen de la especie, en su conjunto manifiestan un patrón de desarrollo similar –desde insectos hasta ballenas–, considerado como una unidad central de la biología. Ese ciclo de desarrollo está integrado por etapas de proliferación y diferenciación celular con características morfogénicas similares y su resultado general define dos importantes propiedades del desarrollo embrionario, independientes de la forma o variedad que adopten:

- (1) Dentro de cada generación, produce diversidad celular y organización.
- (2) De una a otra generación, asegura transferencia hereditaria y continuidad de la especie. (Figura N° 4).

Varios años antes de que el lector adquiriera la capacidad para leer este artículo, su cuerpo estaba formado por una sola célula; toda la información contenida ahora en cada una de sus células estaba concentrada en una sola célula;

todas las funciones básicas que en su cuerpo adulto cumplen muchos grupos de células especializadas se desarrollaban en una sola célula; toda su capacidad para sobrevivir, que en su organismo maduro se cumple mediante procesos complejos de células muy diferenciadas, en el organismo primitivo se repartía entre unas pocas células. Además, muchos (¿la mayoría?) de los sistemas de integración, coordinación y regulación de esos procesos, ocurren mediante similares procesos celulares/moleculares. Esto es válido para todas las especies del planeta y es un ejemplo de la aparente paradoja biológica entre los fenómenos de Unidad y Diversidad (Rovasio et al., 2016 a,b,c; Rovasio 2023).

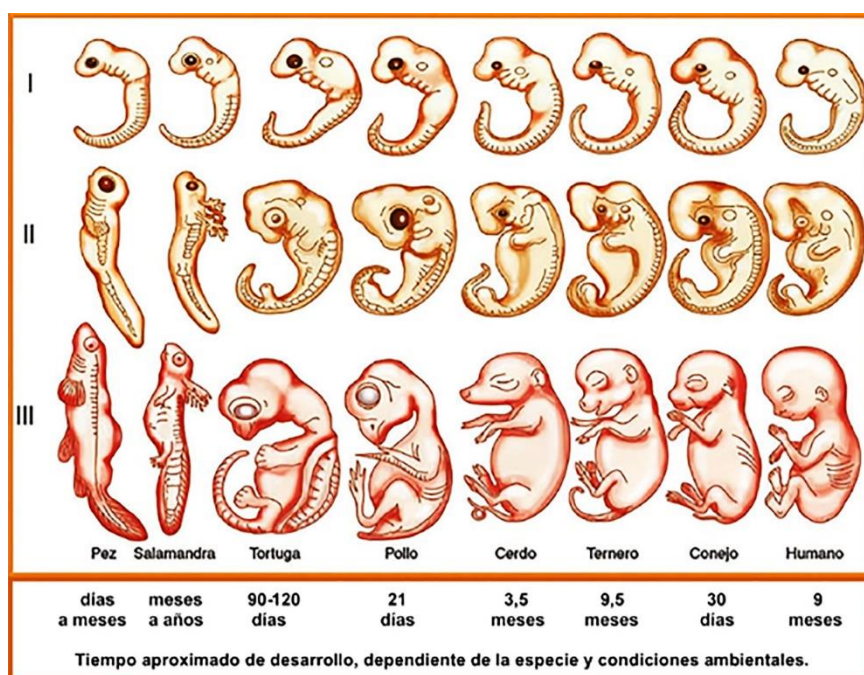


Figura N° 4. Embriones de Karl E. von Baer. Serie de embriones de diferentes especies en etapas prenatales (I, II y III) con distintos tiempos de desarrollo. Se visualizan los dos conceptos en apariencia paradójicos de la biología: Diversidad y Unidad (ver detalles en el texto). La diversidad animal coexiste con (¿depende de?) la unidad de estructuras, funciones y mecanismos de regulación molecular y celular.

En la convergencia entre diversidad y unidad, la diversidad podría ser expresada en el “producto final” de un género, especie o individuo, como consecuencia de la unidad expresada en términos de los procesos biológicos comunes que regulan el desarrollo de cada uno de ellos. Al observar la Figura 4, resulta difícil –aun para un embriólogo–, establecer la especie de los embriones si se considera sólo la fila superior (Figura N° 4. I) y la mayor parte de la segunda fila, correspondiente a etapas más avanzadas del desarrollo (Figura N° 4. II). Solo en la tercera fila, de embriones casi a término (Figura N° III), es posible diferenciar un ternero de un ser humano y sería muy difícil distinguir a este de otro primate, excepto por la cola.

Ya en la época de Ernest Von Baer (1792-1876), se expresaron “leyes” sobre el desarrollo de los animales que, con algunas modificaciones, mantienen su vigencia general (Rovasio et al, 2016 a,b,c):

* Las características generales y comunes a diferentes especies, aparecen antes que las características más especializadas.

* Las características más específicas se desarrollan de manera general, hasta que adquieren sus características más especializadas.

* Los cambios progresivos en los embriones de cada especie no pasan por las etapas adultas de especies “inferiores”, sino que se apartan de ellos. Por ejemplo, los arcos faríngeos del embrión humano no se parecen a las branquias de los peces adultos, sino a las estructuras branquiales de los embriones de peces. El pez desarrollará branquias y los mamíferos producirán estructuras de la nasofaringe.

* El embrión humano temprano no es semejante a la etapa adulta de otra especie animal, sino solo parecido a su etapa embrionaria. Es decir, diferentes especies comparten características comunes en las primeras etapas del desarrollo, que progresivamente se vuelven específicas y propias de su especie a medida que el desarrollo avanza.

Como una sintética conclusión de las dos primeras secciones de este artículo, se podría decir que el embrión se forma como resultado de la interacción entre el código genético combinado, derivado de sus progenitores, y los factores epigenéticos de su medio ambiente –en sentido amplio– que modulan su funcionamiento o expresión. Estos factores ambientales cubren un enorme abanico que tendrá influencia, entre otras, en la determinación de las condiciones de salud o enfermedad del individuo; y entre éstos últimos, cuentan todos los productos tóxicos que puedan ejercer su influencia.

El Síndrome Fetal Alcohólico..., nada menos

Esta afección, que aún soporta un injusto “escaso cartel” por parte de los profesionales, los legos y la sociedad (Sans-Fitó et al., 2019), expresa la asociación entre el consumo de alcohol por una mujer gestante y el desarrollo perturbado e irreversible de los bebés. Definida como un cuadro clínico en Francia (Lemoine et al., 1968), fue descrita y bautizada por Jones y Smith (1973) como *Síndrome Fetal Alcohólico* (FAS por su sigla en inglés), caracterizada por un patrón de anomalías físicas y mentales en hijos de madres que consumieron alcohol durante el embarazo y/o lactancia. Hoy, esta embriopatología sigue en aumento y se estima que así seguirá, aunque desde hace años fuera considerada como “*el más evitable de los defectos congénitos con deficiencia mental*” (Abel, 1990; Cordero et al., 1994). Porque este síndrome podría ser erradicado sólo con la abstención absoluta de alcohol en la mujer durante la gestación y lactancia (Rovasio, 2005; Fernández-Mayoralas y Fernández-Jaén, 2011; Warren et al., 2011; Rovasio et al., 2016 d; Suárez y Rivolta, 2016; Sans-Fitó et al., 2019; OPS, 2020; Vorgias et al., 2023).

En los últimos años, el FAS amplió el espectro de sus variadas denominaciones, reservándose el nombre original para las expresiones más graves de la enfermedad. En otros casos, se propusieron designaciones acotadas a ciertos conjuntos de signos y síntomas. Por ejemplo, el Espectro Alcohólico Fetal, definido,

entre otras anomalías, como problemas de la facilitación adaptativa en el momento del nacimiento y signos de abstinencia en el periodo neonatal⁽⁷⁾. No obstante, en el presente trabajo se utilizará su nombre de bautismo original [FAS], debido a que es suficientemente abarcativo para una adecuada comprensión, y también por el hecho de que las nuevas denominaciones, a veces, parecen obedecer a un exagerado fraccionamiento epistemológico (con clasificaciones y sub-clasificaciones que confunden al lector) o, en otros casos, exhiben una no siempre oculta (y menos científica) sensación de haberse “descubierto” una nueva enfermedad o alguna de sus variantes.

También se debería saber que esa “nueva enfermedad”, es conocida desde tiempos bíblicos, ya que en el relato del ángel que se presentó a la que sería madre de Sansón, le advirtió que no debía beber alcohol por el daño que podría producir en el hijo que le anunció iba a concebir⁽⁸⁾. Un muy antiguo y valioso conocimiento empírico.

Por la complejidad de su origen, evolución, manifestaciones y resultados, y a la luz de lo expuesto en las secciones anteriores, no hay duda que el FAS es una patología que se integra sin esfuerzo al gran conglomerado de las PINE, como también en directa relación con lo epigenético, nada menos que el macro- y microambiente alcohólico durante el desarrollo del embrión.

En breve síntesis, el FAS manifiesta las características físicas –con variaciones individuales y grados de profundidad–, que se observan en la Figura 5, tanto en niños como en el equivalente de un animal de experimentación (Rovasio y Battiato, 1995, 1996, 2002; Rovasio, 2005; Jaurena et al., 2011; Warren et al., 2011; Tolosa et al., 2016).

Como se puede ver con claridad, las anomalías faciales no son muy evidentes, al punto que cualquiera podría pasar junto a esos niños sin percatarse de su dolencia. Y esa es una de las características del FAS que hace difícil su diagnóstico. Este requiere de una evaluación epidemiológica y de antecedentes materno-familiares, como también de una adecuada evaluación física y un diagnóstico preciso de la imagen facial mediante métodos morfométricos, así como una evaluación psicológica de su estado cognitivo. No obstante, en casos más extremos, también puede presentar manifestaciones como microcefalia, paladar hendido, anomalías cardíacas, vertebrales, etc. En cuanto a las manifestaciones psicológicas y comportamentales, abarcan un gran abanico que sucintamente se pueden caracterizar como retardo mental, trastornos de conducta, perturbaciones cognitivas y del aprendizaje (Rovasio, 2005; Fernández-Mayoralas y Fernández-Jaén, 2011; Warren et al., 2011; Suárez y Rivolta, 2016; Sans-Fitó et al., 2019; Vorgias et al., 2023).

Un importante actor en el escenario del FAS es la posibilidad de transmisión de la preferencia alcohólica en hijos expuestos al alcohol *in utero*. Este enfoque fue evaluado en animales de experimentación como también a nivel clínico en humanos bebés mediante estudios no invasivos. Un grupo de investigación relevante fue

⁽⁷⁾ *Fetal Alcohol Disorders, Fetal Alcohol Spectrum Disorders, Partial Fetal Alcohol Syndrome, Alcohol-related Neurodevelopmental Disorder, Alcohol-related Birth Defects, Neurobehavioral Disorder Associated with Prenatal Alcohol Exposure*, etc. <https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/publications/Fetal-Alcohol-Exposure.pdf>; <https://www.niaaa.nih.gov/research/fetal-alcohol-spectrum-disorders>

⁽⁸⁾ Biblia. Antiguo Testamento. Jueces 13: 3-5.

desarrollado en esta área por Juan Carlos Molina y continuado por sus discípulos en Córdoba (Argentina), tomando como base la experiencia temprana del alcohol en etapas prenatal e infantil y su efecto en la respuesta apetitiva posterior a la droga⁽⁹⁾.

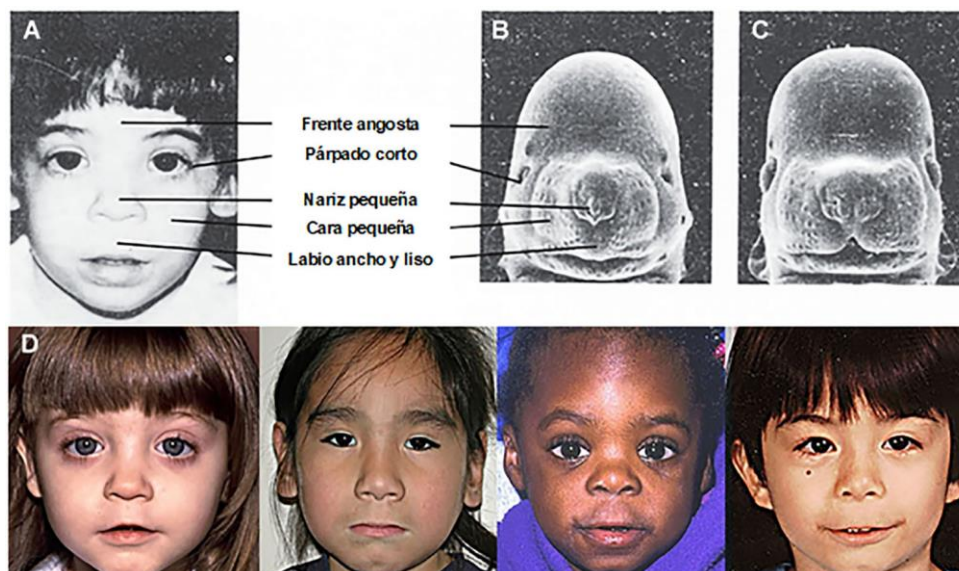


Figura N° 5. A. Niño con síndrome alcohólico fetal. B. Feto de rata con síndrome alcohólico fetal. En ambos casos se señalan las características faciales del FAS. C. Feto de rata normal (control). (Foto de Kathy K. Sulik, adaptado de Becker et al., 1994, Rovasio, 2005). D. Niños de diferentes etnias con FAS Fetal Alcohol Spectrum Disorders Program (Reproducción autorizada por American Academy of Pediatrics).

En síntesis, estos investigadores mostraron que los bebés nacidos de bebedoras frecuentes presentaron signos de angustia, con correlación positiva y significativa entre el consumo de alcohol materno y la frecuencia de expresiones faciales provocadas por el olor a alcohol, indicando que la exposición prenatal a dosis bajas –no teratogénicas– de alcohol es suficiente para modificar el valor hedónico del alcohol y promover, por condicionamiento clásico, la búsqueda, reconocimiento y preferencia alcohólica durante la infancia y la adolescencia (Faas et al., 2015; Miranda-Morales et al., 2020; Abate et al., 2001). También presentaron evidencias de alteraciones respiratorias en ratas luego de la exposición prenatal al alcohol, que podrían promover el síndrome de muerte súbita (D'aloisio et al., 2022). Asimismo, se avanzó en la disminución de los efectos de la exposición prenatal al alcohol mediante enriquecimiento ambiental (Wille-Bille et al., 2020) y por administración de un suplemento de folato (Marengo et al., 2023).

Sin duda, el FAS es una patología de origen multifactorial, de manifestación multisistémica y mecanismos multivariantes muy complejos. Una forma de enfocar el problema es investigar el efecto del etanol sobre poblaciones celulares preferentemente alteradas por el tóxico. Los autores de este artículo desarrollaron modelos experimentales *in vivo* e *in vitro* y obtuvieron evidencias de la participación del alcohol –en dosis suficiente para inducir FAS en humanos–, en la producción de defectos morfológicos, funcionales y dinámicos en *células de la*

⁽⁹⁾ Laboratorio de Alcohol, Ontogenia y Aprendizaje (IMMF-CONICET-UNC) y Cátedra de Neurofisiología y Psicofisiología de la Facultad de Psicología (UNC).

cresta neural (CCN), población celular embrionaria con intensa actividad migratoria y precursora del sistema nervioso periférico y el macizo craneofacial, entre otros derivados.

El tratamiento temprano de embriones de pollo con etanol –in ovo (Figura N° 6A-D) y en cultivo embrionario (Figura N° 7A-C)– produjo alteraciones craneales significativas en el desarrollo avanzado (Rovasio y Battiato, 2002; Tolosa et al., 2016). Por otra parte, los experimentos in vitro, con controles adecuados, mostraron que el tratamiento de CCN con etanol produjo alteraciones morfológicas y tróficas, del citoesqueleto y de la proliferación celular, así como perturbación de sus parámetros migratorios (Rovasio y Battiato, 1995, 1996, 2002; Jaurena et al., 2011). En otros experimentos, el tratamiento con etanol con simultánea administración de factores tróficos, permitió la reversión de parámetros tróficos y proliferativos alterados (Jaurena et al., 2011). También se mostró, en condiciones in vivo e in vitro, que la migración temprana de CCN expresa un mecanismo quimiotáctico inducido por gradientes de concentración de moléculas de su microambiente, tales como la quimioquina *Stromal Cell-derived Factor-1* (SDF-1), los factores tróficos *Neurotrophin-3* (NT-3) y *Stem Cell Factor* (SCF) (Rovasio et al., 2012; Tolosa et al., 2012), y el morfógeno *Sonic Hedgehog* (Shh), (Tolosa et al., 2012, 2016).

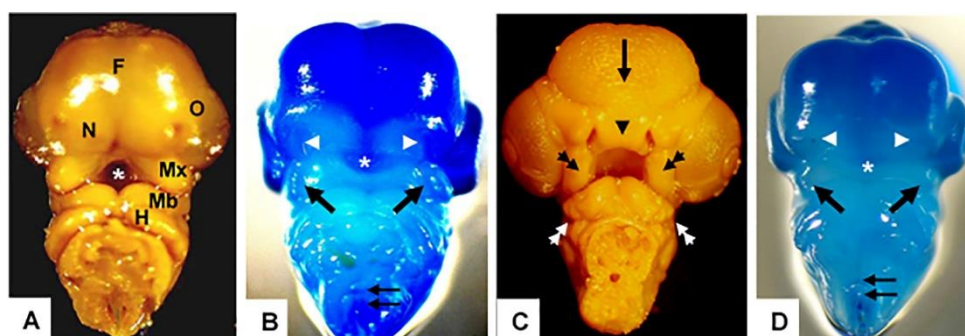


Figura N° 6. A, B. Región craneofacial de embriones de pollo controles en etapa 22-23 HH (3–4 días) tratados in ovo en etapa 8–9 HH (4-7s, ~26-30h) con solución salina PBS. A: Proceso frontal (F), vesículas telencefálicas y esbozo del ojo (O), placoda nasal (N), proceso maxilar (Mx), mandibular (Mb), hioideo (H) y estomodeo (*). B: La técnica de hibridación in situ con mRNA para *Sonic Hedgehog* (Shh), muestra (por transparencia) la expresión de Shh en neuroectodermo cefálico, ectodermo ventral de protuberancia frontonasal (cabeza de flecha), endodermo faríngeo del estomodeo (*), proceso maxilo-mandibular (flecha gruesa), notocorda y piso del tubo neural (doble flecha fina). C, D: Embriones de pollo de edad equivalente a A y B, tratados con etanol (ver detalles técnicos en publicación original). C: Macizo facial subdesarrollado, escaso crecimiento del proceso frontal, retardo en la separación de vesículas ópticas (flecha), pobre desarrollo de placodas nasales con fusión medial prematura (cabeza de flecha), poco desarrollo de procesos maxilar (doble cabezas de flechas negras) y mandibular (doble cabezas de flechas blancas). D: La técnica de hibridación in situ para marcar Shh, muestra la coexistencia de anomalías estructurales y expresión perturbada de Shh en territorios colonizados por CCN cefálicas. Mientras los embriones tratados con etanol conservan la expresión de Shh en telencéfalo y protuberancia frontal, está significativamente reducida en la placoda nasal (cabezas de flechas), ectodermo ventral del estomodeo (*), proceso maxilo-mandibular (flechas), notocorda y piso del tubo neural (flecha). (Tolosa et al., 2016).

Elaboración autorizada por los autores, en base a las imágenes originales del autor.

Al exponer los cultivos celulares a gradientes espaciales de *Sonic Hedgehog* (presente en los sitios blanco del embrión normalmente colonizados por CCN), también se demostraron definidas alteraciones de la velocidad del desplazamiento y de la direccionalidad migratoria en presencia de etanol. Estos hallazgos fueron

confirmados en experimentos in vivo (Figura N° 7A-C), donde el bloqueo del receptor de *Sonic Hedgehog* –expresado en la membrana de CCN–, permitió comprobar la especificidad de la alteración inducida por el etanol en el mecanismo de migración orientada de las CCN (Tolosa et al., 2016). En síntesis, los trabajos citados permitieron aportar evidencias experimentales directas sobre uno de los múltiples mecanismos responsables de las alteraciones del FAS.

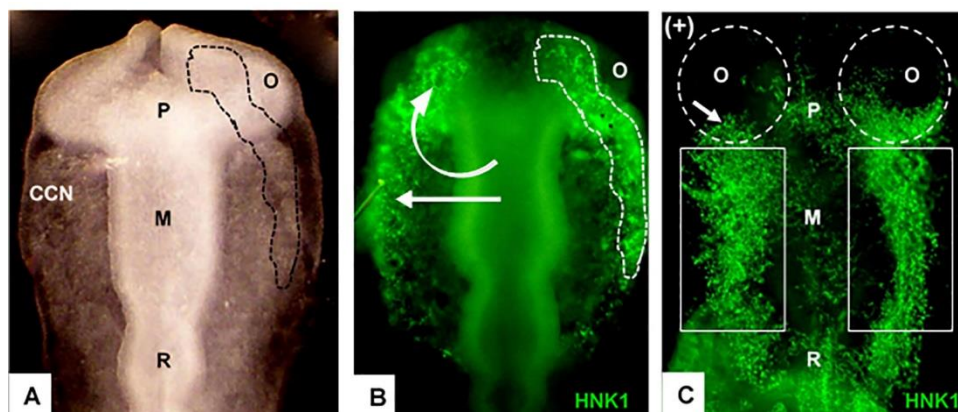


Figura N° 7. A: Región cefálica de embrión de pollo en etapa 12 HH (16s, ~48h): prosencéfalo (P), mesencéfalo (M), rombencéfalo (R), vesícula óptica (O), células de la cresta neural (CCN, área marcada). **B:** En el mismo embrión, CCN inmunomarcadas con anticuerpo HNK1 (CCN, área marcada). Se indica las vías de migración de las CCN hacia las regiones de M y O. **C:** Embrión en etapa 11 HH (13s, ~42h), tratado con etanol, inyectado en la luz del tubo neural en la etapa 9 HH (7s, ~30h), con anticuerpo *antiSmo*, bloqueante del receptor de *Sonic Hedgehog* y posterior electroporación (+) (ver detalles técnicos en publicación original). En el lado electroporado (+), se observa disminución de migración de CCN (flecha) hacia la O (círculo) y mayor densidad celular en el segmento M del mismo lado (rectángulo), indicando menor respuesta quimiotáctica de las CCN hacia O (véase estadística en publicación original). (Tolosa et al., 2016). Elaboración autorizada por los autores, en base a las imágenes originales del autor.

En otro orden, en un reciente estudio realizado sobre más de 13.000 infantes de 4 regiones de EE.UU., entre 2010 y 2016, se estimó que la prevalencia del FAS fue de 31 a 99 por cada 1000 niños (May et al., 2018), mientras que en Europa lo sufren al menos el 2% de la población infantil, siendo la prevalencia mundial de 1 cada 1000 nacidos vivos⁽¹⁰⁾. Si se compara con las tasas de enfermedades cardiovasculares (38%), cáncer (25%), enfermedades respiratorias (9%) y diabetes (6%)⁽¹¹⁾, se puede tener una dimensión del (innecesario y evitable) escenario del FAS.

⁽¹⁰⁾ Fetal Alcohol Exposure. Nat. Inst. Alcohol Abuse and Alcoholism (NIH). (2021). <https://www.niaaa.nih.gov/publications/brochures-and-fact-sheets/fetal-alcohol-exposure>
Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Nat. Inst. Alcohol Abuse and Alcoholism (NIH). (2023). <https://www.niaaa.nih.gov/research/fetal-alcohol-spectrum-disorders>
Fundación Mencia – Alianza Europea. 2023. <https://www.fundacionmencia.org/sindrome-alcoholico-fetal/#:~:text=Se%20estima%20que%20la%20prevalencia,97%20por%201.000%20nacidos%20vivos.>
Trastornos del Espectro Alcohólico. Wikipedia. (2023). https://es.wikipedia.org/wiki/Trastornos_del_espectro_alcohol%C3%B3lico_fetal
Trastornos del Espectro Alcohólico. Stanford Children Health. (2023). <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=fetalalcoholspectrumdisorderfasd-90-P05229>
Trastornos del Espectro Alcohólico. Healthy Children.org. (2018). <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/chronic/Paginas/Fetal-Alcohol-Spectrum-Disorders.aspx>
⁽¹¹⁾ Organización Panamericana de la Salud. (2016). *Situación de la salud en las Américas*. <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31288>.

Por otra parte, y considerando el estado socio-económico del planeta y el poder fáctico que lo orienta, no puede faltar el cálculo de lo que cuesta (o vale) la enfermedad evitable del FAS y su inserción en el mercado. Quizás no tanto para promover un humanizado alivio sanitario sino para mejorar los negocios de quienes tienen la voluntad y capacidad para hacerlo. Se ha estimado que, para los 650.000 bebés nacidos con FAS por año en todo el mundo, se necesitará una atención de servicios multidimensionales que costará anualmente unos 25.000 dólares para cada niño y más por cada adulto, cifras mayores que el costo estimado para la atención de un paciente con autismo (17.000 dólares) o con diabetes (21.000 dólares)⁽¹²⁾. Los cálculos por la pérdida de producción y otros rubros análogos, también fueron estimados para el futuro inmediato.

Es inevitable evaluar la inserción del FAS en la economía de mercado. Se estima que los avances del sector salud aumentaron el crecimiento del mercado asociado a diversas patologías, entre otras el Síndrome Fetal Alcohólico (FAS). Las consecuencias multidimensionales de esta enfermedad congénita (físicas, psíquicas, comportamentales y de aprendizaje) y el aumento en su prevalencia, actúa como un principal factor que impulsa el crecimiento de los negocios. El consumo incrementado de alcohol por mujeres embarazadas, de programas para evitar el alcoholismo, de iniciativas para tratar niños con trastornos del FAS y los dispositivos sanitarios asociados, así como el mayor gasto en atención médica, el incremento de embarazos, el cambio del estilo de vida y la adopción de malos hábitos sanitarios aceleran el crecimiento del mercado. También la investigación y los avances en posibles sistemas de diagnóstico y tratamiento, brindan oportunidades rentables a los actores del mercado que se estima tendrá un crecimiento exponencial en los próximos años⁽¹³⁾.

El mercado del FAS está segmentado en varias porciones:

* **Tipo de enfermedad:** síndrome alcohólico fetal (FAS), espectro alcohólico fetal (FASD), trastorno del neurodesarrollo relacionado al alcohol (ARND) y defectos congénitos relacionados al alcohol (ARBD).

* **Tipo de tratamiento:** medicamentos (estimulantes, antidepresivos, neurolépticos, ansiolíticos y otros), terapias conductual y educativa.

* **Usuario final:** hospitales, clínicas y otros.

* **Canal de distribución:** directo y minorista.

Los servicios de empresas especializadas brindan una valiosa visión para tomar decisiones estratégicas e identificar aplicaciones principales al mercado del FAS, proporcionando información sobre muchos países del mundo, con estimadores econométricos, factores de impacto, regulaciones y tendencias, volúmenes de consumo y producción, tendencias de precios y costos, cadenas de valor, atención médica y nuevas tecnologías, competencias, tendencias y pronósticos de cada país. Asimismo, informan los datos comerciales y competitivos, finanzas, potencialidades, iniciativas, instalaciones, capacidades y fortalezas de

⁽¹²⁾ Paligmed. (2018). ¿Cuál es el costo del síndrome de alcoholismo fetal?

<https://www.paligmed.com/es/noticias/el-costo-del-s%C3%ADndrome-de-alcoholismo-fetal-23000-d%C3%B3lares-al-a%C3%B1o-por-caso>

⁽¹³⁾ <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-fetal-alcohol-spectrum-disorder-fasd-market>

docenas de empresas multinacionales relacionadas con el “mercado del FAS” en sentido amplio.

Integración epigenética en el Síndrome Fetal Alcohólico

132

El redescubrimiento del concepto epigenético en el nuevo siglo, sumado a la posibilidad de las nuevas tecnologías, provocó una esperable tormenta de *papers*, *reviews*, *specific journalrls* y libros con intenciones de realizar nuevos aportes a viejos y serios problemas (Kobor y Weinberg, 2011; Zhou y Mason, 2015; Lussier et al., 2017; Kaminen-Ahola, 2020).

Cabe señalar que muchos de las decenas (¿centenas?) de laboratorios del planeta interesados en el FAS, “descubrieron” que ese agente exógeno y tóxico llamado etanol, ahora integraba una “nueva” hipótesis etiopatogénica, hoy referida como de “origen epigenético”. Desde 1970 hasta 2023, los artículos científicos recuperados de la base de datos PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), con la clave “*Fetal Alcohol Syndrome*”, marcó una curva ascendente que sumó 6233 artículos (Figura N° 8, línea entera), y con la clave “[*Fetal Alcohol Syndrome*] + [*Epigenetics*]”, alcanzó sólo 170 trabajos en la última década (Figura N° 8 línea quebrada). Si se considera que ambas curvas están hoy en una etapa descendente, sólo se podría agregar que aún falta mucho por hacer en este campo.

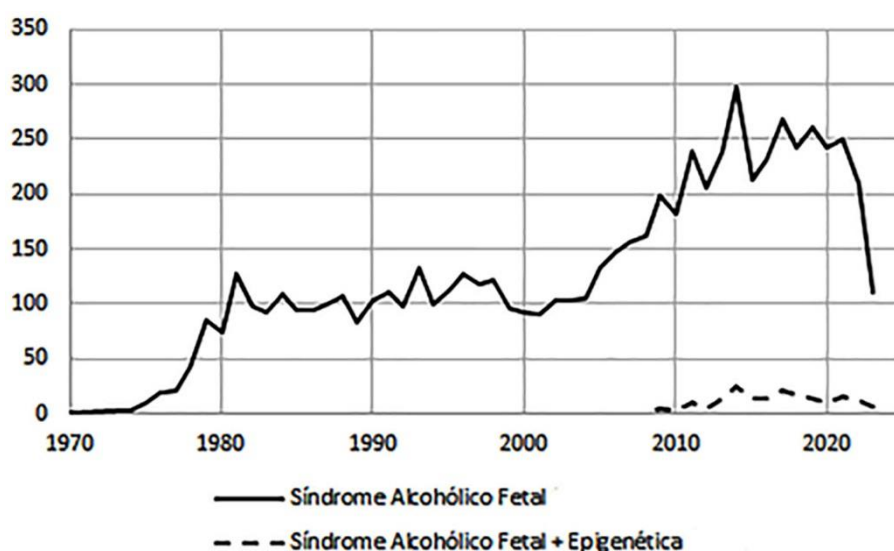


Figura N° 8. Número de artículos publicados según las claves de búsqueda indicadas [Gráfico del autor en base a datos PubMed].

También se debe reconocer que —como en toda “moda” científica—, las primeras andanadas de publicaciones no suelen aportar mucha originalidad, excepto en el tratamiento de los “nuevos” enfoques, en este caso, epigenéticos. No debe asombrar que, además de párrafos absolutamente descriptivos de los “mecanismos epigenéticos” del FAS (muchísima información conocida desde hace años), hay escasos aportes originales, balanceado con una profusa manifestación de intenciones y de

futuras expectativas en este campo científico. Como tampoco debe sorprender que el esquema bosquejado en la Figura 2 de este artículo, pueda ser trasladado al FAS, ni que se mencionen las etapas embrionarias más sensibles al alcohol en los tiempos de preimplantación (p.ej., gastrulación), o que los resultados sean dependientes del tiempo y duración de la exposición, así como de la dosis de alcohol ingerida o administrada a los animales de experimentación, ni el efecto del componente paterno del sistema es una nueva información, casi todos estos datos generales ya eran conocidos, con o sin “enfoque epigenético”.

No obstante, la inclusión de los efectos pre- y postnatales tempranos del alcohol mediados por un mecanismo epigenético, fue un avance significativo, no tanto por el nuevo pero escaso conocimiento aportado, sino por la inserción de esta patología multisistémica cuyo denominador común involucra gran complejidad biológica y conceptual (Kobor y Weinberg, 2011; Zhou y Mason, 2015; Lussier et al., 2017; Cantacorps et al., 2019; Kaminen-Ahola, 2020).

Los mecanismos epigenéticos en la reorganización de histonas-ADN, las “marcas” por metilación y acetilación –entre otras–, los bloqueos génicos por ARNsi, la alteración del ARN no codificante (ARNmi) y/o elementos transposables (Alberts et al., 2022), descritos en la literatura en pacientes humanos con FAS y en modelos animales susceptibles al alcohol, son datos valiosos aunque no avanzan mucho más que lo ya conocido en otros sistemas, manteniéndose las incógnitas sobre el mecanismo de acción del etanol y sus metabolitos, en un sistema de alta complejidad como es el embrionario. Las evidencias de lo comentado surgen de las frases finales de gran parte de las publicaciones sobre el tema, cuando enfatizan la “importancia de futuros trabajos” en el enfoque y obtención de resultados sobre la participación de mecanismos genéticos y epigenéticos en el FAS (Kobor y Weinberg, 2011; Zhou y Mason, 2015; Lussier et al., 2017; Kaminen-Ahola, 2020).

En otro orden, en un reciente artículo, se informó sobre una revisión sistemática de las evidencias que existen de la asociación entre la exposición prenatal al alcohol y la metilación del ADN de las crías de mamíferos placentados, utilizando cinco bases de datos (PubMed, *Web of Science*, EMBASE, *Google Scholar* y CINAHL). Inicialmente, se obtuvieron 1373 informes y luego de un proceso de selección, se incluyeron en el estudio 42 artículos (26 sobre animales y 16 sobre seres humanos), que abarcaron varios métodos para evaluar la metilación del ADN en las crías. El trabajo concluyó que en los estudios en humanos y en animales, no hay evidencias suficientes para apoyar cambios en la metilación del ADN asociados a la exposición alcohólica. El meta-análisis no pudo ser realizado debido a la significativa heterogeneidad entre los estudios. Finalmente, se recomendó continuar las investigaciones en este tema, agregando las siguientes indicaciones: (lista no exhaustiva).

- 1) Realizar más estudios con diseños más uniformes.
- 2) Desarrollar planes que incluyan criterios pre-definidos sobre:
 - a. Parámetros de la exposición al alcohol, con controles adecuados.
 - b. Edad de la madre, dieta, género de los hijos, semanas de gestación, etnia, etc.

- c. Composición celular de los tejidos examinados: además de células sanguíneas o de mucosa bucal, se indica el análisis de poblaciones celulares purificadas o estudios sobre célula aislada.
- d. Condiciones estresantes concomitantes.
- e. Estudios controlados del componente paterno.
- f. Evaluación de exposición alcohólica durante la lactancia.
- g. Optimización de las condiciones que permitan el meta-análisis.

Como conclusión general sobre esta sección, se enfatiza la necesidad de más investigación sobre el impacto del alcohol sobre el desarrollo prenatal y postnatal temprano (lactancia). Aunque las evidencias actuales son inconsistentes y no permiten llegar a conclusiones convincentes, no hay duda que estudios adicionales mejor programados y realizados, podrán iluminar sobre aspectos importantes de los efectos del etanol prenatal, asociado o no con otros factores epigenéticos (Bestry et al., 2022).

Bibliografía

- Abate, P., Spear N. E., y Molina, J. C. (2001). Fetal and infantile alcohol-mediated associative learning in the rat. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 25(7), 989–998.
- Abel, Ernest L. (1990). *Fetal alcohol syndrome*. Oradell, N.J: Medical Economics Books
- Alberts, B., Heald, R., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K. y Walter P. (2022). *Molecular biology of the cell*. (7^o ed.). W. W. Norton & Company. New York.
- Becker, H. C., Randall, C. L., Salo, A. L., Saulnier, J. L. y Weathersby, R. T. (1994). Animal Research: Charting the Course for FAS. *Alcohol health and research world*, 18(1), 10–16.
- Bestry, M., Symons, M., Larcombe, A., Muggli, E., Craig, J. M., Hutchinson, D., Halliday, J., y Martino, D. (2022). Association of prenatal alcohol exposure with offspring DNA methylation in mammals: a systematic review of the evidence. *Clinical epigenetics*, 14(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01231-9>
- Cantacorps, L., Alfonso-Loeches, S., Guerri, C., y Valverde, O. (2019). Long-term epigenetic changes in offspring mice exposed to alcohol during gestation and lactation. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 33(12), 1562–1572. <https://doi.org/10.1177/0269881119856001>
- Cordero, J. F., Floyd, R. L., Martin, M. L., Davis, M., y Hymbaugh, K. (1994). Tracking the Prevalence of FAS. *Alcohol health and research world*, 18(1), 82–85.
- Crick F. (1970). Central dogma of molecular biology. *Nature*, 227(5258), 561–563. <https://doi.org/10.1038/227561a0>
- Crick F. H. (1958). On protein synthesis. *Symposia of the Society for Experimental Biology*, 12, 138–163.
- D'aloisio, G., Acevedo, M. B., Angulo-Alcalde, A., Trujillo, V. y Molina, J. C. (2022). Moderate ethanol exposure during early ontogeny of the rat alters respiratory plasticity, ultrasonic distress vocalizations, increases brain catalase activity, and acetaldehyde-mediated ethanol intake. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 16, 1031115. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1031115>
- Eynard, A. R., Valentich, M. A. y Rovasio, R. A. (2016). *Histología y embriología humanas. Bases celulares y moleculares con orientación clínico-patológica* (5ª ed., pp. 834). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Faas, A. E., March, S. M., Moya, P. R., y Molina, J. C. (2015). Alcohol odor elicits appetitive facial expressions in human neonates prenatally exposed to the drug. *Physiology & behavior*, 148, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.02.031>
- Fernández-Mayoralas, D. M. y Fernández-Jaén, A. (2011). Fetopatía alcohólica: puesta al día. *Rev Neurol*, 52 (Supl 1): S53-S57. <https://doi.org/10.33588/rn.52S01.2010790>

- Goodman, C. S. y Coughlin, B. C. (2000). Introduction. The evolution of evo-devo biology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(9), 4424–4425. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.9.4424>
- Jaurena, M. B., Carri, N. G., Battiato, N. L. y Rovasio, R. A. (2011). Trophic and proliferative perturbations of in vivo/in vitro cephalic neural crest cells after ethanol exposure are prevented by neurotrophin 3. *Neurotoxicology and teratology*, 33(3), 422–430. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.03.003>
- Jones, K. L. y Smith, D. W. (1973). Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet (London, England)*, 302(7836), 999–1001. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)91092-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)91092-1)
- Kaminen-Ahola N. (2020). Fetal alcohol spectrum disorders: Genetic and epigenetic mechanisms. *Prenatal diagnosis*, 40(9), 1185–1192. <https://doi.org/10.1002/pd.5731>
- Kobor, M. S. y Weinberg, J. (2011). Focus on: epigenetics and fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 34(1), 29–37.
- Kornblihtt, A. (2015). *La humanidad del genoma*. Editorial Siglo XXI. Buenos Aires.
- Lemoine, P., Harousseau, H., Borteyru, J. P. y Menuet, J. C. (1968) *Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées à propos de 127 cas*. *Ouest Med* 21: 476 – 482.
- Lewis D. (2023). Biggest ever study of primate genomes has surprises for humanity. *Nature*, 10.1038/d41586-023-01776-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-01776-6>
- Lussier, A. A., Bodnar, T. S. y Weinberg, J. (2021). Intersection of Epigenetic and Immune Alterations: Implications for Fetal Alcohol Spectrum Disorder and Mental Health. *Frontiers in neuroscience*, 15, 788630. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.788630>
- Lussier, A. A., Weinberg, J. y Kobor, M. S. (2017). Epigenetics studies of fetal alcohol spectrum disorder: where are we now?. *Epigenomics*, 9(3), 291–311. <https://doi.org/10.2217/epi-2016-0163>
- Marasco, L. E., y Kornblihtt, A. R. (2023). The physiology of alternative splicing. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 24(4), 242–254. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00545-z>
- Marengo, L., Fabio, M. C., Bernal, I. S., Salguero, A., Molina, J. C., Morón, I., Cendán, C. M., D'Addario, C. y Pautassi, R. M. (2023). Folate administration ameliorates neurobehavioral effects of prenatal ethanol exposure. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 49(1), 63–75. <https://doi.org/10.1080/00952990.2022.2159425>
- May, P. A., Chambers, C. D., Kalberg, W. O., Zellner, J., Feldman, H., Buckley, D., Kopald, D., Hasken, J. M., Xu, R., Honerkamp-Smith, G., Taras, H., Manning, M. A., Robinson, L. K., Adam, M. P., Abdul-Rahman, O., Vaux, K., Jewett, T., Elliott, A. J., Kable, J. A., Akshoomoff, N., ... Hoyme, H. E. (2018). Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders in 4 US Communities. *JAMA*, 319(5), 474–482. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21896>
- Miranda-Morales, R. S., D'Aloisio, G., Anunziata, F., Abate, P. y Molina, J. C. (2020). Fetal Alcohol Programming of Subsequent Alcohol Affinity: A Review Based on Preclinical, Clinical and Epidemiological Studies. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 14, 33. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00033>
- Nuño de la Rosa, L. (2016). *Evo-devo - Biología evolutiva del desarrollo*. Diccionario Interdisciplinar Austral. C.E. Vanney, I. Silva y J.F. Franck (ed.). <http://dia.austral.edu.ar/Evo-devo - Biología evolutiva del desarrollo>
- OPS (2020). *Evaluación de los trastornos del espectro alcohólico fetal*. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C. <https://doi.org/10.37774/9789275322246>
- PNEI Review. (2023). [Todo el volumen]. Epigenética, un aggiornamento científico e clínico. *Rivista della Società Italiana di Psiconeuroendocrinologia (SIPNEI)*. <https://sipnei.it/pnei-review/pnei-review-n-1-2023/>
- Rendón, C. A. (2013). Evo-devo como abordaje complejo de la evolución biológica. *Ludus Vitalis* 21: 27-44. <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/24591>
- Rovasio, R. A. (2005). *Los Riesgos del Alcohol en el Embarazo. Programa de Divulgación Científica Cordobensis*. Agencia Córdoba Ciencia. Trabajo Seleccionado para su distribución en Escuelas de Enseñanza Media de la Provincia de Córdoba (Argentina).
- Rovasio, R. A. (2006). Epigenética, ¿la Biología del futuro? *Rev Educ Biol (ADBIA)* 9: 42-47. <https://doi.org/10.59524/2344-9225.v9.n2.27267>
- Rovasio, R. A. (2020). *Ciencia y Tecnología en Tiempos Difíciles: De la 'ciencia pura' a la 'ciencia neoliberal'*. Editorial UNC Eduvim
- Rovasio, R. A. (2022). Diálogo entre la tripa y la mente. *Pinelatioamericana* 2 (3): 156-170. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38630>

Rovasio, R. A. (2023-03-26). ¿Evolución y darwinismo en el banquillo? *Diario La Voz del Interior* (Córdoba, Argentina).

Rovasio, R. A. y Battiato, N. L. (1995). Role of early migratory neural crest cells in developmental anomalies induced by ethanol. *The International journal of developmental biology*, 39(2), 421-422.

Rovasio, R. A. y Battiato, N. L. (1996). Changes of morphological parameters of in vitro migrating neural crest cells induced by ethanol. *Comun Biol* 14: 141-149.

Rovasio, R. A., y Battiato, N. L. (2002). Ethanol induces morphological and dynamic changes on in vivo and in vitro neural crest cells. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 26(8), 1286-1298. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000026102.73486.65>

Rovasio, R. A., Faas, L. y Battiato, N. L. (2012). Insights into stem cell factor chemotactic guidance of neural crest cells revealed by a real-time directionality-based assay. *European journal of cell biology*, 91(5), 375-390. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.12.007>

Rovasio, R. A., Valentich, M. A. y Eynard, A. R. (2016a). Cap. 5. Relaciones de la célula hacia su interior y con su medio exterior. en: *Histología y embriología humanas. Bases celulares y moleculares con orientación clínico-patológica* (5a ed., pp. 115-148). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.

Rovasio, R. A., Eynard, A. R. y Valentich, M. A. (2016b). Cap. 6. Componentes celulares y moleculares involucrados en etapas tempranas del desarrollo embrionario. en: *Histología y embriología humanas. Bases celulares y moleculares con orientación clínico-patológica* (5a ed., pp. 170-203). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.

Rovasio, R. A., Valentich, M. A. y Eynard, A. R. (2016c). Cap. 10. Comunicación entre células, tejidos, órganos y medio externo (pp 359-423). en: *Histología y embriología humanas. Bases celulares y moleculares con orientación clínico-patológica* (5a ed., pp. 359-423). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.

Rovasio, R. A., Valentich, M. A. y Eynard, A. R. (2016d). Cap. 15. Desarrollo embrionario patológico: bases genéticas y ambientales (epigenéticas) de las anomalías congénitas. (pp 663-690). en: *Histología y embriología humanas. Bases celulares y moleculares con orientación clínico-patológica* (5a ed., pp. 663-690). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.

Sandín, M. (2019). Pensando la evolución. Pensando la vida. Ed. Madreselva. Buenos Aires

Sans-Fitó, A., Solerdelcoll, A., Boix-Lluch, C., Serra-Amaya, C., Serra-Grabulosa, J. M. y Caldú, X. (2019). Trastorno del espectro alcohólico fetal. Un trastorno del neurodesarrollo infradiagnosticado y de pronóstico incierto. *Medicina (Buenos Aires)* 79(Supl 1): 62-67. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000200013

Suárez, H. A. y Rivolta, S. (2016). Trastornos del espectro alcohólico fetal. Biomarcadores del consumo de etanol durante la gestación. *Rev Salud Pública* 20 (1): 52-58. <https://doi.org/10.31052/1853.1180.v20.n1.12057>

Tolosa, E. J., Fernández-Zapico, M. E., Battiato, N. L. y Rovasio, R. A. (2016). Sonic hedgehog is a chemotactic neural crest cell guide that is perturbed by ethanol exposure. *European journal of cell biology*, 95(3-5), 136-152. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2016.02.003>

Tolosa, E. J., Jaurena, M. B., Zanin, J. P., Battiato, N. L. y Rovasio, R. A. (2012). In situ hybridization of chemotactically bioactive molecules on cultured chick embryo. *Journal of Histochemistry* 35 (3): 114-129. <https://doi.org/10.1179/2046023612Y.000000008>

Vorgias, D., Bynum, F. D. y Bernstein, B. (2023). Fetal Alcohol Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Warren, K. R., Hewitt, B. G. y Thomas, J. D. (2011). Fetal alcohol spectrum disorders: research challenges and opportunities. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 34(1), 4-14.

Wille-Bille, A., Bellia, F., Jiménez García, A. M., Miranda-Morales, R. S., D'Addario, C. y Pautassi, R. M. (2020). Early exposure to environmental enrichment modulates the effects of prenatal ethanol exposure upon opioid gene expression and adolescent ethanol intake. *Neuropharmacology*, 165, 107917. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107917>

Zhou, F. C. y Mason, S. (eds.). (2015). Genetics and epigenetics of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Lausanne: Frontiers Media. pp 116. <https://doi.org/10.3389/978-2-88919-573-2>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

El autor de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana*.

Contribución de los autores:

El autor se hace públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.

HDL elevado como factor relacionado al estrés en pacientes con enfermedad coronaria aguda

HDL elevado como um fator relacionado ao estresse em pacientes com doença coronariana aguda

Elevated HDL as a stress-related factor in patients with acute coronary heart disease

Marcela Henao Pérez¹, Diana Carolina López Medina², Julieta Henao Pérez³, Mariantonia Lemos⁴.

¹ MD, MSc PhD. Neurociencias. Universidad Cooperativa de Colombia. Facultad de Medicina; Medellín, Colombia. Correo de contacto: marcela.henaop@campusucc.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7337-2871>

² MD, MSc Epidemiología. Universidad Cooperativa de Colombia. Facultad de Medicina; Medellín, Colombia. Correo de contacto: diana.lopezme@campusucc.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2098-7319>

³ MD, MSc Inmunología. Universidad Cooperativa de Colombia. Facultad de Medicina; Medellín, Colombia. Correo de contacto: julieta.henaop@campusucc.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9380-116X>

⁴ PhD Psicología. Universidad EAFIT Escuela de Artes y Humanidades; Medellín, Colombia. Correo de contacto: mlemosh@eafit.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9131-4704>

Fecha de Recepción: 2023-06-28 **Aceptado:** 2023-07-06



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2023 *Pinelatinoamericana*

Resumen

El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre estrés con variables sociodemográficas y biomarcadores de carga alostática, en pacientes con enfermedad coronaria aguda. Es un estudio *cross sectional*, en pacientes con enfermedad coronaria confirmada por coronariografía. El estrés se midió a través de la escala de estrés percibido y las variables sociodemográficas y clínicas fueron tomadas de las historias clínicas. Por medio de estadística descriptiva se analizaron las covariables. Se conformaron dos grupos según la presencia o no de estrés, al momento de la hospitalización; se evaluó la diferencia entre los grupos. Se exploró la correlación por medio de regresión lineal. Se reclutaron 138 pacientes, 50% de ellos tenían 65 o más años, 65.9% eran hombres, el infarto agudo de miocardio fue el principal diagnóstico documentado y el factor de riesgo más frecuente fue la hipertensión arterial. El 22,8% de los pacientes puntuaron para estrés. El HDL fue mayor entre los pacientes con estrés (Me 45,57) frente a aquellos sin estrés (Me 39,12), siendo un factor diferenciador ($p=0,024$). En el análisis multivariable se encontró relación positiva ($r: 0.3$; $p: 0.003$) del HDL con el estrés y una relación inversa ($r: -0.95$; $p: 0.02$) del IMC con el HDL en los hombres. Los resultados sugieren una relación directa y significativa entre niveles elevados de HDL y el estrés, pudiendo actuar el HDL como un factor proinflamatorio en el momento agudo de la enfermedad coronaria aguda.

Palabras Claves: enfermedad coronaria; estrés; biomarcadores; colesterol HDL; carga alostática.

Resumo

O objetivo deste estudo foi determinar a relação entre stress e variáveis sociodemográficas e biomarcadores de carga alostática em doentes com doença arterial coronária aguda. Estudo transversal, em pacientes com doença arterial coronária confirmada por angiografia coronária. O stress foi medido através da escala de stress percebido e as variáveis sociodemográficas e clínicas foram retiradas dos registos médicos. As covariáveis foram analisadas através de estatística descritiva. Foram formados dois grupos de acordo com a presença ou ausência de stress no momento da hospitalização; foi avaliada a diferença entre os grupos. A correlação foi explorada por regressão linear. Foram recrutados 138 doentes, 50% dos quais tinham 65 anos ou mais, 65,9% eram do sexo masculino, o enfarte agudo do miocárdio foi o principal diagnóstico documentado e o fator de risco mais frequente foi a hipertensão arterial. 22,8% dos doentes foram submetidos a stress. O HDL foi mais elevado nos doentes com stress (Me 45,57) em comparação com os doentes sem stress (Me 39,12), sendo um fator diferenciador ($p=0,024$). A análise multivariada encontrou uma relação positiva ($r: 0,3$; $p: 0,003$) do HDL com o stress e uma relação inversa ($r: -0,95$; $p: 0,02$) do IMC com o HDL nos homens. Os resultados sugerem uma relação direta e significativa entre níveis elevados de HDL e stress, e o HDL pode atuar como um fator pró-inflamatório na fase aguda da doença coronária aguda.

Palavras chaves: doença cardíaca coronária; stress; biomarcadores; colesterol HDL; carga alostática

Abstract

The aim of this study was to determine the relationship between stress and sociodemographic variables and biomarkers of allostatic load in patients with acute coronary artery disease. Cross-sectional study, in patients with coronary artery disease confirmed by coronary angiography. Stress was measured by means of the perceived stress scale and the sociodemographic and clinical variables were taken from the medical records. Covariables were analyzed using descriptive statistics. Two groups were formed according to the presence or absence of stress at the time of hospitalization; the difference between the groups was evaluated. Correlation was explored by linear regression. A total of 138 patients were recruited, 50% of them were 65 years of age or older, 65.9% were men, acute myocardial infarction was the main diagnosis documented and the most frequent risk factor was arterial hypertension. Twenty-two-point eight percent of patients scored for stress. HDL was higher among patients with stress (Me 45.57) versus those without stress (Me 39.12), being a differentiating factor ($p=0.024$). In the multivariate analysis, a positive relationship was found ($r: 0.3$; $p: 0.003$) of HDL with stress and an inverse relationship ($r: -0.95$; $p: 0.02$) of BMI with HDL in men. The results suggest a direct and significant relationship between elevated HDL levels and stress, and HDL may act as a proinflammatory factor in the acute stage of acute coronary disease.

Keywords: coronary disease; stress; biomarkers; HDL; dysfunctional HDL; allostatic load.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), son un problema creciente de salud pública a nivel mundial, siendo la principal causa de muerte en el 2012, de las cuales 7.4 millones se debieron a cardiopatía isquémica (World Health Organization, 2014). En Colombia, entre el 2008 y el 2012, las ECV fueron la primera causa de muerte, aportando una tasa de 129.8 por cada 100 mil habitantes (Martínez, 2016).

En los últimos años han cobrado fuerza estudios enfocados en el papel de los factores psicológicos en la etiología y pronóstico de las ECV (Nekouei et al., 2014; Pereira et al., 2013). La ansiedad, la depresión y el estrés se encuentran entre los factores de riesgo psicológicos más importantes para enfermedad coronaria, incluso después de controlar los factores de riesgo biológico (Lichtman et al., 2014; Nekouei et al., 2014).

El estudio INTERHEARTH presentó asociaciones convincentes entre los factores de riesgo psicosocial y riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM); en Latinoamérica, este estudio evidenció cómo el estrés psicosocial persistente está asociado a padecer IAM (OR, 2.81; 95% IC, 2.07 - 3.82), con un riesgo similar a los factores tradicionales (Lanas et al., 2007; Yusuf et al., 2004).

Se conoce que la exposición al estrés psicológico activa regiones cerebrales (corteza prefrontal medial e insular), las cuales conducirán a la activación del eje Hipotálamo -Hipofisario- Adrenal (HHA) y del sistema nervioso simpático, afectando las paredes vasculares, incrementando la tasa cardíaca, la presión arterial y causando disfunción endotelial, considerada esta última como una de las principales causas para el desarrollo de aterosclerosis (Pereira et al., 2013). Además, el estrés propicia una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado (Duvivis et al., 2013; Toker et al., 2005; Vaccarino et al., 2007; Wolf et al., 2009), lo que facilita la progresión del aterosclerosis (Harrison et al., 2013).

Uno de los principales desafíos ha sido determinar la carga alostática, para lo cual se han utilizado la combinación de biomarcadores cardiovasculares (presión arterial, frecuencia cardíaca, variabilidad de la frecuencia cardíaca, etc.), neuroendocrinos (norepinefrina, epinefrina, cortisol, etc.), metabólicos (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, glicemia, hemoglobina glucosilada, etc.), inmunes (PCR, IL-6, FNT α , etc.) y antropométricos (índice de masa corporal, relación cintura-cadera, porcentaje de grasa corporal, etc.) (Juster et al., 2010); sumado a ellos, diversos marcadores psicológicos (Fava et al., 2010).

Las HDL son moléculas que hacen parte de los biomarcadores más investigados, y gracias a los estudios prospectivos de riesgo cardiovascular, se demuestra que los niveles reducidos de éstas se asocian con incremento en la incidencia de ECV (Castelli et al., 1986; Emerging Risk Factors Collaboration et al., 2009; Cullen et al. 1997). Los estudios experimentales que evalúan los efectos vasoprotectores de las HDL, exponen su capacidad antiaterogénica y de protección de la función endotelial (Barter et al., 2004; Mineo et al. 2006; Rader, 2006); sin embargo, investigaciones recientes evidencian que los efectos de las HDL son heterogéneos y su capacidad vasoprotectora se ve afectada en pacientes con procesos inflamatorios crónicos como la diabetes mellitus, enfermedad renal

cónica, síndrome metabólico o lupus eritematoso (Besler et al., 2011; Han et al., 2016; Khera et al., 2011; Riwanto et al., 2013; Gomez Rosso et al., 2017), por los cuales la molécula sufre cambios estructurales y llega a ser disfuncional.

Considerando la importancia de valorar los efectos del estrés asociados con la ECV, en este estudio se determinó la asociación entre los niveles de estrés y las variables fisiológicas en pacientes con evento coronario agudo.

Materiales y método

Estudio observacional, analítico, *cross sectional*. Análisis secundarios del proyecto “Estrés y depresión como factores pronósticos en pacientes con enfermedad coronaria” (Henaó-Pérez, 2021).

Se realizó un estudio transversal en pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo, de una unidad de cuidado coronario de una institución privada del oriente Antioqueño de Colombia, con un periodo de observación desde el 1° de septiembre de 2013 al 30 de junio de 2015.

Luego de recibir la aprobación del comité de ética de la institución de salud en la que se realizó este estudio (Acta No.018), todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Se siguieron todas las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y los lineamientos de la resolución 8430 de 1993 de Colombia para las investigaciones en seres humanos.

Participantes y procedimientos

Los pacientes incluidos tenían más de 18 años, con diagnóstico de evento coronario agudo confirmado por coronariografía; se excluyeron los pacientes con discapacidad neurocognitiva o psiquiátrica que impidiera diligenciar las pruebas psicológicas, y los pacientes con dolor precordial de origen no coronario (miocarditis, pericarditis o tromboembolismo pulmonar), pacientes con diagnóstico final de angina estable (durante el ingreso en urgencias presentaron troponinas normales y durante el manejo clínico no requirieron angioplastia) (figura 1).

Se realizó la recolección de la información sociodemográfica y clínica a partir de las historias clínicas de los pacientes por parte de dos médicos entrenados.

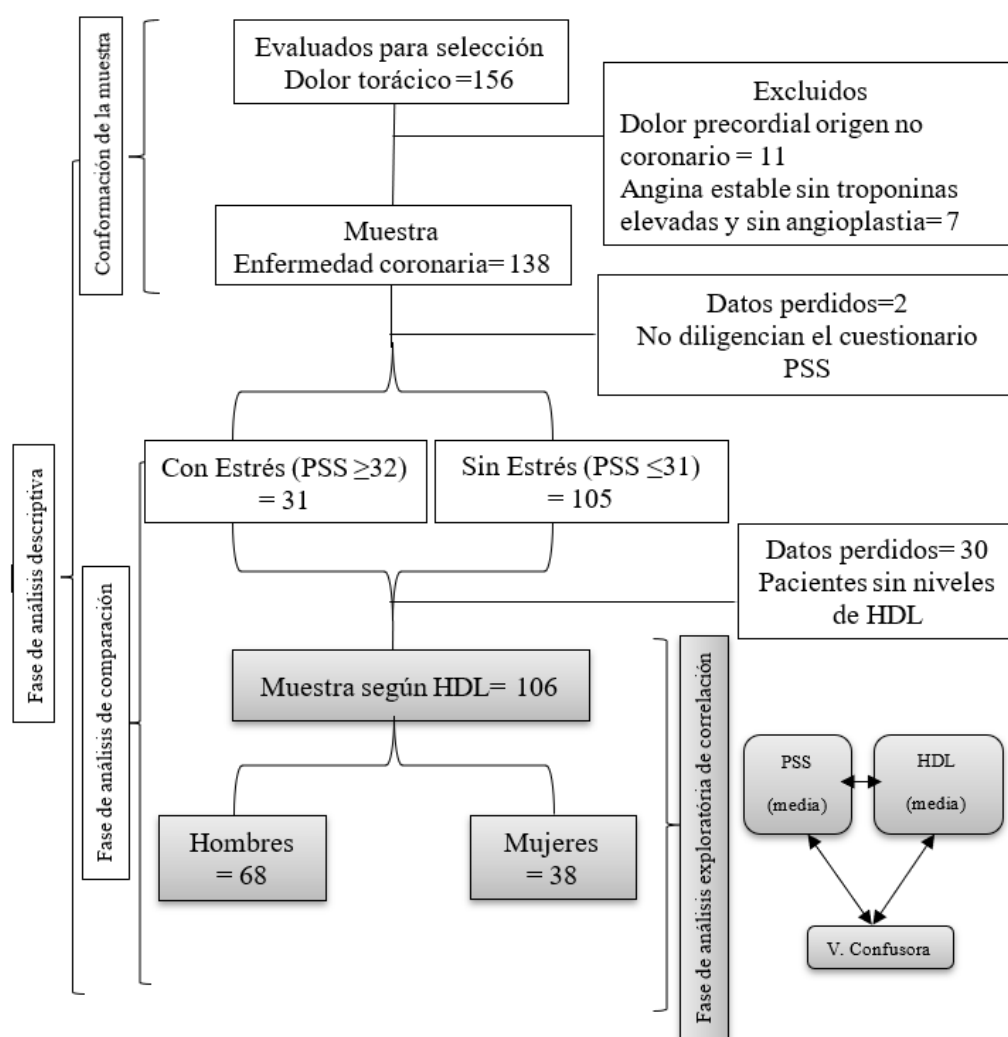


Figura N°1. Diagrama de flujo selección de la muestra y número de participantes por fase de análisis.

Variables sociodemográficas

Las variables tomadas fueron edad, sexo, estado civil, estrato socioeconómico, escolaridad, ocupación, fecha de ingreso.

Variables clínicas

Variabes fisiológicas de carga alostática: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), saturación de oxígeno (SaO₂), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), glicemia, proteínas C reactiva (PCR), fracción de eyección (FE) por ecocardiografía.

Antecedentes personales: se establecieron como factores de confusión los antecedentes de diabetes mellitus (DM), obesidad y sobrepeso, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, enfermedad coronaria previa, hipotiroidismo, tabaquismo y sedentarismo.

Cuestionarios

Para determinar el estrés se empleó la escala de estrés percibido (PSS), aplicado por dos estudiantes de psicología previamente entrenados y estandarizado en el momento de la hospitalización.

El PSS es un instrumento de autoinforme para evaluar el nivel de estrés percibido durante el último mes, consta de 14 ítems con un formato de respuesta de una escala de cinco puntos. La puntuación directa obtenida indica que a una mayor puntuación corresponde un mayor nivel de estrés percibido. Para establecer el punto de corte se trabajó con los valores de la media +/- una desviación estándar, según los datos de la muestra evaluada (Cohen et al., 1985). Su validación en Colombia arrojó un alfa de Cronbach de 0.87 con dos factores (afrentamiento y percepción del estrés), que explicaron el 49.6% de la varianza (Campo-Arias et al., 2009).

Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico SPSS (V25.0) y se realizó por fases de análisis (descriptiva, analítica y exploratoria relacional).

En la fase descriptiva las variables cualitativas se describieron por medio de frecuencias (absolutas y relativas). Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, según la distribución a la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov.

En la fase inferencial se realizaron estudios analíticos de comparación según la presencia de estrés, se clasificó la muestra según el punto de corte con los valores de la media más una desviación estándar en el cuestionario PSS, quedando en el grupo con estrés los participantes que puntuaron ≥ 32 y sin estrés ≤ 31 . Para evaluar la relación del estrés al momento del evento coronario agudo con las variables sociodemográficas y clínicas se analizó la diferencia entre los promedios con la prueba t de Student y para determinar la diferencia entre las medianas se empleó la prueba U de Mann Whitney.

En la última fase de análisis, se realizó exploración de la relación del nivel del HDL y el estrés con control de las variables sociodemográficas y clínicas, se efectuó regresión lineal múltiple y se hizo control de la confusión ajustando por sexo. Para el control de la confusión y evitar el sobreajuste se incluyeron en el modelo las variables reconocidas por la literatura y con diferencia estadísticamente significativa en el análisis de correlación de Pearson o de Spearman, y diferencia entre los grupos en la prueba t de student o la prueba de U de Mann Whitney.

En la figura 1, se presenta un análisis detallado de la relación entre variable dependiente e independiente de interés con las variables confusoras. Siendo el nivel de estrés la variable independiente (x), el nivel de HDL la variable dependiente (y), las variables sociodemográficas y antecedentes personales las variables de confusión (c).

Para todas las pruebas se aceptó una significancia estadística con un valor de p menor de 0.05 de dos colas, con un intervalo de confianza del 95%. Este estudio no realizó imputación de datos faltantes por lo tanto los tamaños de muestra son diferentes en cada fase de análisis (figura 1).

Resultados

Se reclutaron 138 pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad coronaria aguda, de los cuales 91 eran del sexo masculino (65,9%). Las variables sociodemográficas y clínicas se encuentran resumidas en la tabla 1.

Tabla N° 1: Análisis descriptivo de los pacientes con enfermedad coronaria (n=138)

Variables sociodemográficas y clínicas	n (%)	M (D.E.) /Me (RIC)
Edad*		64,85 (10,5) / 65 (13,3)
Estrato socioeconómico		
Bajo	122 (88,4)	
Medio	4 (2,9)	
Escolaridad		
Primaria	86 (62,3)	
Secundaria incompleta	18 (13)	
Bachiller	13 (9,4)	
Con educación media o profesional	14 (10,1)	
Diagnóstico		
IAM	87 (63)	
Angina inestable	51 (36,9)	
Intervenciones		
Angioplastia con stent	65 (47,1)	
Bypass coronario	40 (29)	
Manejo farmacológico	21 (15,2)	
Angioplastia sin stent	8 (5,8)	
Antecedentes patológicos		
HTA	108 (78,3)	
Sedentarismo	104 (75,4)	
Dislipidemia	95 (68,8)	
Sobrepeso/obesidad	88 (63,8)	
DM	55 (39,9)	
IAM	33 (23,9)	
Hipotiroidismo	29 (21)	
Tabaquismo activo	21 (15,2)	
Arritmias	22 (15,9)	
ICC	8 (5,8)	

n, número de pacientes; Me, Mediana

*Distribución normal a la prueba de Kolmogorov-Smirnov

De los 138 pacientes, dos no diligenciaron el cuestionario de estrés percibido, por lo cual los siguientes análisis se realizan sobre 136 pacientes, de los cuales el 22.5% (31) puntuó para estrés en el momento del ingreso al estudio (el promedio fue de 22,95 {D.E. 9,9}). En el análisis comparativo del nivel de estrés con las variables sociodemográficas no se encontró diferencias significativas. Al analizar los

antecedentes patológicos de los pacientes, se halló diferencia significativa entre los grupos (estrés/sin estrés) para el antecedente de diabetes mellitus por la prueba de *chi* cuadrado de Pearson (p 0,014). Los demás antecedentes patológicos no fueron factores diferenciadores o confusores con el estrés (tabla 2).

Tabla N° 2: Análisis comparativo de las variables cualitativas entre pacientes con estrés y sin estrés (n=136)

Variables sociodemográficas y clínicas		Estrés (n)	Sin estrés (n)	Significancia
Sexo	Mujer	14	32	0,12
	Hombre	17	73	
Estado civil	Casado o en pareja	13	70	0,63
	Sin pareja	18	35	
Convivencia	Acompañado	27	86	0,49
	Solo	4	19	
Antecedentes patológicos	HTA (107)	26	81	0,78*
	Dislipidemia (95)	23	72	1*
	Sobrepeso/obesidad (86)	17	69	0,51
	DM (55)	21	34	0,014
	IAM (33)	10	23	0,52
	Sedentarismo (103)	23	80	0,82*
	Hipotiroidismo (29)	7	22	0,85
	Tabaquismo activo (21)	6	15	0,87
	Arritmias (21)	6	15	0,96
	ICC (8)	3	5	0,67*

n: número de personas

HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; IAM, infarto agudo miocárdico; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva

Chi cuadrado de Pearson. *Prueba exacta de Fisher.

De los registros médicos se recolectaron las variables clínicas de laboratorio e imagenológicas en el momento del ingreso al estudio. Al analizar estas variables, se encontró una tendencia central de una población con sobrepeso, que presentaba niveles elevados de LDL, siendo este el factor de riesgo más común, seguido por los niveles elevados de triglicéridos y colesterol total. En la tabla 3 se describen los promedios de las otras variables clínicas.

En relación con las variables clínicas, se encontró diferencia significativa entre los valores de HDL (t (106) = **-2,295**, $p= 0.024$), el cual fue mayor entre los pacientes con estrés frente a los no estresados (media 45 vs 39, respectivamente) (tabla 3).

Tabla N° 3: Análisis comparativo de las variables cuantitativas en pacientes con estrés y sin estrés (n=136)

	Estrés	n	M (D.E.)	estadístico	Significancia
Edad	No	105	64,8 (11)	-0,06	0,951
	Si	31	64,9 (9,12)		
Ecocardiografía FE	No	102	48,45 (12,01)	1492	0,635
	Si	31	45,97 (15,81)		
Troponina I	No	79	9,05 (14,33)	922,5	0,621
	Si	25	6,09 (11,14)		
PCR	No	9	47,71 (53,98)	10,000	0,518
	Si	3	16,58 (19,86)		
PCR ultrasensible	No	11	37,94 (67,37)	14	0,697
	Si	3	32,2 (33,02)		
Colesterol*	No	87	190,92 (57,75)	-1,58	0,115
	Si	23	212,167 (51,94)		
Triglicéridos	No	87	209,81 (209,25)	896,5	0,648
	Si	22	175,86 (77,64)		
HDL*	No	83	39,12 (10,97)	-2,295	0,024
	Si	23	45,57 (14,99)		
LDL	No	78	117,28 (54,47)	702	0,194
	Si	22	131,2 (44,39)		
Glicemia	No	31	135,06 (36,86)	131,500	0,795
	Si	9	154,444 (76,41)		
HbA1C	No	44	6,56 (1,36)	242,500	0,067
	Si	16	7,48 (1,93)		
TSH	No	78	2,91 (2,36)	916	0,875
	Si	24	3,34 (3,67)		
PAS	No	105	132,133 (24,21)	1407	0,253
	Si	31	138,129(26,92)		
PAD	No	105	75 (13,78)	1559	0,722
	Si	31	75,48 (13,86)		
FC	No	105	72,02 (16,5)	1384,5	0,207
	Si	31	73,67 (12,11)		
FR	No	105	18,02 (2,10)	1584,5	0,819
	Si	31	17,67 (2)		
SaO2	No	104	93,77 (6,3)	1275	0,075
	Si	31	94,27 (2,5)		
IMC	No	104	25,99 (4,49)	1526	0,653
	Si	31	26,7 (4,5)		

*Distribución normal se reporta con t de Student. El resto de los parámetros clínicos No distribuyeron normal, se reporta con U de Mann Whitney

n, número de personas; M, media; D.E., desviación estándar

FE, fracción eyección; PCR, proteína C reactiva; HDL, high density lipoproteins; LDL, low density lipoproteins; HbA1c, hemoglobina glucosilada; TSH, thyroid-stimulating hormone; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardiaca; SaO2, saturación arterial de oxígeno; IMC, índice de masa corporal.

Análisis exploratorios de correlación de los niveles de HDL dependiendo del estrés según sexo

El promedio de edad para los hombres fue de 61,13 (DE 9,72), HDL 38,2 (DE 11,7) y de estrés 21,28 (DE 9,84). El IMC fue la única variable que distribuyó no normal a la prueba de Kolmogorov-Smirnov (IMC: mediana 25,5. RIC 4,4). El 66,17% (45/68) eran sedentarios y 26,47% (18) eran fumadores activos.

Para las mujeres todas las variables cuantitativas distribuyeron normal a la prueba de Shapiro-Wilk, encontrándose un promedio para la edad de 66,25 años (DE 11,74), HDL 44,5 (DE 12,1), IMC 27,21 (DE 4,2) y estrés 25,25 (DE 9,81). El 94,73% (36/38) eran sedentarias y 18,42% (7) eran fumadoras activas.

Se halló diferencias significativas del HDL entre hombres y mujeres (con la prueba t de student) y con el nivel de estrés (correlación de Pearson) quedando incluidas en el modelo multivariable. El HDL se correlacionó significativamente con el colesterol total, LDL y triglicéridos (no se ingresan al modelo para evitar sobreajuste). No se encontró diferencias significativas según el nivel de estrés y de HDL en el resto de las variables. Se ingresaron en el modelo las variables reconocidas por la literatura (IMC, tabaquismo y sedentarismo). De las variables de confusión reconocidas por la literatura para el HDL no se ingresó el antecedente de hipotiroidismo ya que todos los pacientes con dicho antecedente se encontraron con TSH dentro de los rangos de normalidad.

En la regresión lineal múltiple se analizó a los 106 pacientes a los que se les midieron los niveles del HDL durante el evento coronario agudo, en donde el nivel del HDL es el evento dependiente. El nivel del HDL queda correlacionado positivamente con el estrés (por cada aumento en el PSS, aumenta 0,24 mg/dL el HDL) independiente del IMC, el sexo, el tabaquismo activo y antecedente de sedentarismo. Para esclarecer el fenómeno entre hombres y mujeres, en los análisis bivariados, el sexo se encontró como un factor diferenciador con el valor de HDL. Se corrieron otras regresiones lineales múltiples para hombres y mujeres encontrándose que para los hombres por cada punto que aumenta en el PSS aumentó el HDL en 0,3 mg/dL (p 0.03) y por cada punto que incrementa el IMC disminuye el HDL en 0,94 (p 0.02) (Tabla 4).

Tabla N° 4: Análisis exploratorio de la relación del nivel HDL dependiendo según el sexo

	Análisis bivariante		Regresión lineal múltiple (n 106)		Regresión lineal múltiple hombres* (n 68)		Regresión lineal múltiple mujeres* (n 38)	
	Coefficiente estadístico	Significancia	Coefficiente (error estándar)	Significancia	Coefficiente (error estándar)	Significancia	Coefficiente (error estándar)	Significancia
Edad	-0,07	0,93	-	-	-	-	-	-
Sexo	2,50	0,014	-5,89 (2,5)	0,021	-	-	-	-
Tabaquismo	0,10	0,91	0,11 (2,92)	0,96	-3,31 (3,22)	0,3	8,82 (6,06)	0,15
IMC	-0,13	0,15	-0,40 (0,33)	0,22	-0,95 (0,42)	0,02	0,39 (0,54)	0,47
Sedentarismo	1,12	0,26	-2,56 (2,85)	0,37	-3,71 (3,24)	0,25	-1,39 (5,35)	0,79
Estrés (PSS)	0,22	0,019	0,24 (0,11)	0,041	0,3 (0,13)	0,03	0,12 (0,21)	0,047

HDL, high density lipoproteins. IMC: índice de masa corporal

Bivariante: para las variables con distribución normal se corre la correlación de Pearson (edad, estrés). Para las variables que no distribuyeron normal se corre la correlación de Spearman (IMC). Antecedentes personales de sedentarismo y sexo se analizan su asociación con HDL por medio de la prueba t de Student

*Regresión lineal multivariable: R cuadrado: 12,4%. Incorrección de los residuos (Durbin y Watson): 1,9. Colinealidad (Tolerancia) en todas las variables fue de 0,83 a 0,98.

** Regresión lineal multivariable hombres: R cuadrado: 19,1%. Incorrección de los residuos (Durbin y Watson): 2,05. Colinealidad (Tolerancia) en todas las variables fue de 0,88 a 0,97. Mujeres: R cuadrado: 7,7%. Incorrección de los residuos (Durbin y Watson): 1,85. Colinealidad (Tolerancia) en todas las variables fue de 0,78 a 0,95.

Discusión

La presencia de estrés en el momento del evento coronario agudo en esta población fue de 22,8%. Hay cada vez más pruebas que vinculan los factores de riesgo psicológico, que incluyen el estrés agudo y crónico, así como la depresión, en la enfermedad coronaria a través de procesos inflamatorios, respuestas endocrinas y metabólicas mal adaptativas (Wirtz y von Känel, 2017; Yusuf et al., 2004). Una revisión metaanalítica encontró que niveles elevados de estrés percibido se asocia con un índice de riesgo de 1.27 (95% IC 1.12 – 1.45) para enfermedad coronaria (Richardson et al., 2012).

En la literatura se ha evaluado la presencia de trastorno de estrés agudo (definido como un trastorno mental que se desarrolla dentro de las cuatro semanas posteriores a un evento traumático) en pacientes con infarto del miocardio, reportando prevalencias que varían entre el 10 y el 12% (Bielas et al., 2018; Ginzburg et al., 2003), valores más inferiores que los reportados en este trabajo.

Entre los hallazgos descritos en este estudio está la asociación entre estrés y niveles de HDL elevados en el episodio agudo coronario. Steptoe y Brydon (2005) comunicaron aumento en los valores de colesterol total, LDL y HDL en una

población sana sometida a un estresor agudo; los autores explican este hallazgo por la respuesta adaptativa inmunoendócrina que se desencadena frente a un estrés agudo. De igual forma, Degroote et al. (2021) observaron cambios significativos en los niveles de lípidos en sangre en reacción a la inducción de estrés, reportando aumentos significativos en HDL-C, LDL-C, así como en las puntuaciones de la relación TC/HDL-C.

Por el contrario, en el estudio Whitehall II (Kivimäki et al., 2009), el estrés crónico se asoció con los componentes del síndrome metabólico, como la obesidad central, el índice de masa corporal elevado y la dislipidemia, indicado por triglicéridos más altos y colesterol HDL más bajo. Bacon y colaboradores (Bacon, et al., 2004) describieron aumentos moderados en el colesterol total y el colesterol LDL, pero no en el HDL, en una población de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria sometida a un estrés mental.

El HDL se ha considerado durante mucho tiempo como un factor protector contra el desarrollo de enfermedad coronaria, al permitir el transporte inverso del colesterol y la modulación de la inflamación; sin embargo, en la literatura se ha descrito que tiene una acción dual (Namiri-Kalantari et al., 2015). En efecto, en condiciones fisiológicas normales el HDL será beneficioso gracias a sus propiedades antiinflamatorias (Cockerill et al., 2001), pero durante una respuesta de fase aguda, pierde su capacidad de inhibir la oxidación del LDL favoreciendo un proceso inflamatorio (Dodani et al., 2008; Papageorgiou et al., 2016). En individuos que padecen enfermedades que inducen una respuesta crónica de fase aguda como la diabetes o la enfermedad coronaria, se ha descrito que el HDL es disfuncional y proinflamatorio (Namiri-Kalantari et al., 2015). Cabe recordar que el estrés es un desencadenante de una respuesta de fase aguda, por ende, se puede inferir que los resultados aquí encontrados son producto de esta asociación (condición de enfermedad coronaria más niveles de estrés significativos) que podrían llevar a niveles elevados de HDL disfuncional.

A pesar de la escasa y no concluyente información sobre la asociación entre estrés, enfermedad coronaria y niveles de HDL, hay publicaciones que han evaluado la relación existente entre valores elevados de HDL y depresión, en las que estos niveles más altos se asociaron con un mayor riesgo de depresión en adultos de mediana edad (Oh y Kim, 2017). Las citoquinas antiinflamatorias son significativamente más bajas en pacientes con depresión mayor (Sutcgil et al., 2008), por lo que el aumento de la concentración sérica de HDL podría empeorar esta situación al favorecer la acción de citoquinas proinflamatorias.

Teniendo en cuenta lo reportado en la literatura, en relación con el vínculo existente entre estrés y depresión, el estrés se comporta como un factor de riesgo para el desarrollo de estados depresivos, al favorecer alteraciones en diversos sistemas biológicos (de Kloet et al., 2005; Faur, 2016; Kiank et al., 2010). Además, la depresión es consecuencia de los mecanismos de afrontamiento utilizados en el proceso de adaptación de una persona al estrés agudo o crónico (Faur, 2016). Por lo tanto, el estrés y la depresión comparten mecanismos de desregulación biológicas muy similares que favorecen la presentación de enfermedades cardiovasculares. Teniendo esto en cuenta, se podría extrapolar lo que sucede en la depresión con la elevación del HDL en el estrés.

La medición de los niveles de colesterol HDL puede no predecir con precisión la composición, la funcionalidad y las propiedades inmunomoduladoras de esta molécula, es por ello necesario la realización de futuros estudios que tengan presente el comportamiento heterogéneo de las HDL y no solo su cantidad, en donde se logre medir el índice inflamatorio HDL (Ansell et al., 2003) y las concentraciones de la proteína Amiloide A Sérica (SAA) asociada a HDL (Han et al., 2016), con el fin de esclarecer lo encontrado en este estudio.

Acerca de las otras variables clínicas valoradas, no se encontraron asociaciones con estrés. En la literatura se ha descrito cómo la predisposición a emociones negativas puede exacerbar la experiencia del estrés y potenciar sus efectos dañinos en el cuerpo, mientras que las emociones positivas desempeñan un papel importante para facilitar la recuperación (Folkman, 2008; Zautra, 2006). Sin embargo, este enfoque unidimensional de las emociones negativas como factor de riesgo para la salud puede ser problemático, ya que no tiene en cuenta el hecho de que las emociones, incluso las negativas, son funcionales (Cólica, 2021), siendo cruciales para la adaptación y la supervivencia (Zautra, 2006). Por ejemplo, Eng y colaboradores (Eng et al., 2003) exponen que expresar emociones negativas de manera socialmente apropiada puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Por el contrario, la ausencia de emociones o de su adecuada expresión después de eventos estresantes puede ser un signo de afrontamiento psicológico inadecuado o incluso psicopatología (Cole et al., 1994). La falta de reconocimiento y expresión de emociones negativas puede prolongar la recuperación después de un evento estresante (Zautra, 2006) y puede comprometer la salud física, desencadenando resultados negativos como una mayor reactividad simpática cardiovascular (Gross y Levenson, 1997) y una cardiopatía coronaria (Haynes et al., 1980). Los resultados obtenidos por Dich y colaboradores (Dich et al., 2014) subrayan la idea de que experimentar una cantidad adecuada de emociones negativas después de un evento estresante puede ser necesario para el proceso de adaptación y para traer beneficios para la salud física. Con respecto a los hallazgos aquí encontrados, se podría hipotetizar que son debidos a la capacidad de los pacientes de reconocer, expresar y gestionar sus emociones frente al evento estresante, en este caso el evento coronario; sin embargo, en este estudio no se valoró en los pacientes la regulación emocional, que nos permitiría confirmar dicha hipótesis.

Adicionalmente a la valoración de las emociones y sus mecanismos regulatorios, se recomienda la evaluación del HDL y su funcionalidad, además, de la medición de la proteína Amiloide A Sérica, de manera longitudinal y prospectiva con el fin de superar la mayor limitación de este estudio, al no poder establecerse con claridad y certeza la relación del HDL como factor proinflamatorio en pacientes con estrés y enfermedad coronaria aguda. Además, realizar estudios con muestra poblacional más numerosa, multicéntricos, pragmáticos y sin alto nivel de datos perdidos

Conclusiones y recomendaciones

Un valor sérico de HDL elevado en pacientes con enfermedad coronaria aguda asociada a la presencia de estrés podría actuar como un factor proinflamatorio. Se recomienda seguir evaluando el papel del colesterol HDL y su índice inflamatorio en este grupo específico de población (pacientes con enfermedad cardiovascular y presencia de estrés) con el fin evaluar las condiciones de cada individuo que permita un enfoque personalizado.

Bibliografía

- Ansell, B. J., Navab, M., Hama, S., Kamranpour, N., Fonarow, G., Hough, G., Rahmani, S., Mottahedeh, R., Dave, R., Reddy, S. T., y Fogelman, A. M. (2003). Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation*, 108(22), 2751–2756. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103624.14436.4B>
- Bacon, S. L., Ring, C., Lip, G. Y., y Carroll, D. (2004). Increases in lipids and immune cells in response to exercise and mental stress in patients with suspected coronary artery disease: effects of adjustment for shifts in plasma volume. *Biological psychology*, 65(3), 237–250. [https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(03\)00113-3](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(03)00113-3)
- Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K. A., Anantharamaiah, G. M., Navab, M., y Fogelman, A. M. (2004). Antiinflammatory properties of HDL. *Circulation research*, 95(8), 764–772. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000146094.59640.13>
- Besler, C., Heinrich, K., Rohrer, L., Doerries, C., Riwanto, M., Shih, D. M., Chroni, A., Yonekawa, K., Stein, S., Schaefer, N., Mueller, M., Akhmedov, A., Daniil, G., Manes, C., Templin, C., Wyss, C., Maier, W., Tanner, F. C., Matter, C. M., Corti, R., ... Landmesser, U. (2011). Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *The Journal of clinical investigation*, 121(7), 2693–2708. <https://doi.org/10.1172/JCI42946>
- Bielas, H., Meister-Langraf, R. E., Schmid, J. P., Barth, J., Znoj, H., Schnyder, U., Princip, M., y von Känel, R. (2018). Acute stress disorder and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *European journal of preventive cardiology*, 25(3), 298–305. <https://doi.org/10.1177/2047487317748506>
- Campo-Arias, A., Bustos-Leiton, G. J. y Romero-Chaparro, A. (2009). Consistencia interna y dimensionalidad de la Escala de Estrés Percibido (EEP-10 y EEP-14) en una muestra de universitarias de Bogotá, Colombia. *Aquichan*, 9(3), 271–280.
- Castelli, W. P., Garrison, R. J., Wilson, P. W., Abbott, R. D., Kalousdian, S., y Kannel, W. B. (1986). Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*, 256(20), 2835–2838.
- Cockerill, G. W., Huehns, T. Y., Weerasinghe, A., Stocker, C., Lerch, P. G., Miller, N. E., y Haskard, D. O. (2001). Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation*, 103(1), 108–112. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.1.108>
- Cohen, S., Mermelstein, R., Kamarck, T. y Hoberman, H. M. (1985). Measuring the functional components of social support Social support. en I. G. Sarason, B. R. Sarason (Eds.),

Theory, research and applications (pp. 73-94). Springer.

Cole, P. M., Michel, M. K., y Teti, L. O. (1994). The development of emotion regulation and dysregulation: a clinical perspective. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 59(2-3), 73–100. <https://doi.org/10.1111/j.1540-5834.1994.tb01278.x>

Cólica, P. R. (2021). Conductas emocionales y estrés. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 12–17. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36036>

Cullen, P., Schulte, H., y Assmann, G. (1997). The Münster Heart Study (PROCAM): total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers. *Circulation*, 96(7), 2128–2136. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.7.2128>

de Kloet, E. R., Joëls, M., y Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(6), 463–475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>

Degroote, C., von Känel, R., Thomas, L., Zuccarella-Hackl, C., Pruessner, J. C., Wiest, R., y Wirtz, P. H. (2021). Acute Stress-Induced Blood Lipid Reactivity in Hypertensive and Normotensive Men and Prospective Associations with Future Cardiovascular Risk. *Journal of clinical medicine*, 10(15), 3400. <https://doi.org/10.3390/jcm10153400>

Dich, N., Doan, S. N., Kivimäki, M., Kumari, M., y Rod, N. H. (2014). A non-linear association between self-reported negative emotional response to stress and subsequent allostatic load: prospective results from the Whitehall II cohort study. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.001>

Dodani, S., Kaur, R., Reddy, S., Reed, G. L., Navab, M., y George, V. (2008). Can dysfunctional HDL explain high coronary artery disease risk in South Asians?. *International journal of cardiology*, 129(1), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.019>

Duivis, H. E., Vogelzangs, N., Kupper, N., de Jonge, P., y Penninx, B. W. (2013). Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1573–1585. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.01.002>

Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio, E., Sarwar, N., Perry, P., Kaptoge, S., Ray, K. K., Thompson, A., Wood, A. M., Lewington, S., Sattar, N., Packard, C. J., Collins, R., Thompson, S. G., y Danesh, J. (2009). Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*, 302(18), 1993–2000. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1619>

Eng, P. M., Fitzmaurice, G., Kubzansky, L. D., Rimm, E. B., y Kawachi, I. (2003). Anger expression and risk of stroke and coronary heart disease among male health professionals. *Psychosomatic medicine*, 65(1), 100–110. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000040949.22044.c6>

Faur, A. (2016). Correlation between depression and stress test at patients with ischemic heart. *Medicina Sportiva: Journal of Romanian Sports Medicine Society*, 12(1), 2715.

Fava, G. A., Guidi, J., Semprini, F., Tomba, E., y Sonino, N. (2010). Clinical assessment of allostatic load and clinimetric criteria. *Psychotherapy and psychosomatics*, 79(5), 280–284. <https://doi.org/10.1159/000318294>

Folkman S. (2008). The case for positive emotions in the stress process. *Anxiety, stress, and coping*, 21(1), 3–14. <https://doi.org/10.1080/10615800701740457>

Ginzburg, K., Solomon, Z., Koifman, B., Keren, G., Roth, A., Kriwisky, M., Kutz, I., David, D., y Bleich, A. (2003). Trajectories of posttraumatic stress disorder following myocardial infarction: a prospective study. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(10), 1217–1223. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n1012>

Gomez Rosso, L., Lhomme, M., Meroño, T., Dellepiane, A., Sorroche, P., Hedjazi, L., Zakiev, E., Sukhorukov, V., Orekhov, A., Gasparri, J., Chapman, M. J., Brites, F., y Kontush, A. (2017). Poor glycemic control in

type 2 diabetes enhances functional and compositional alterations of small, dense HDL3c. *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*, 1862(2), 188–195.

<https://doi.org/10.1016/j.bbali.2016.10.014>

Gross, J. J., y Levenson, R. W. (1997). Hiding feelings: the acute effects of inhibiting negative and positive emotion. *Journal of abnormal psychology*, 106(1), 95–103.

<https://doi.org/10.1037//0021-843x.106.1.95>

Han, C. Y., Tang, C., Guevara, M. E., Wei, H., Wietecha, T., Shao, B., Subramanian, S., Omer, M., Wang, S., O'Brien, K. D., Marcovina, S. M., Wight, T. N., Vaisar, T., de Beer, M. C., de Beer, F. C., Osborne, W. R., Elkon, K. B., y Chait, A. (2016). Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of HDL. *The Journal of clinical investigation*, 126(1), 266–281. <https://doi.org/10.1172/JCI83475>

Harrison, N. A., Cooper, E., Voon, V., Miles, K., y Critchley, H. D. (2013). Central autonomic network mediates cardiovascular responses to acute inflammation: relevance to increased cardiovascular risk in depression?. *Brain, behavior, and immunity*, 31, 189–196.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.02.001>

Haynes, S. G., Feinleib, M., y Kannel, W. B. (1980). The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease. *American journal of epidemiology*, 111(1), 37–58.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112873>

Henao-Pérez, M. (2021). *Estrés y depresión como factores pronósticos en pacientes con enfermedad coronaria*. [Tesis de doctorado, Universidad Pablo de Olavide de Sevilla. Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular] Repositorio Institucional Olavide <http://hdl.handle.net/10433/12104>

Juster, R. P., McEwen, B. S., y Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(1), 2–16.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.002>

Khera, A. V., Cuchel, M., de la Llera-Moya, M., Rodrigues, A., Burke, M. F., Jafri, K., French, B. C., Phillips, J. A., Mucksavage, M. L., Wilensky, R. L., Mohler, E. R., Rothblat, G. H., y Rader, D. J. (2011). Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *The New England journal of medicine*, 364(2), 127–135.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001689>

Kiank, C., Zeden, J. P., Drude, S., Domanska, G., Fusch, G., Otten, W., y Schuett, C. (2010). Psychological stress-induced, IDO1-dependent tryptophan catabolism: implications on immunosuppression in mice and humans. *PLoS one*, 5(7), e11825.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011825>

Kivimäki, M., Lawlor, D. A., Singh-Manoux, A., Batty, G. D., Ferrie, J. E., Shipley, M. J., Nabi, H., Sabia, S., Marmot, M. G., y Jokela, M. (2009). Common mental disorder and obesity: insight from four repeat measures over 19 years: prospective Whitehall II cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 339, b3765.

<https://doi.org/10.1136/bmj.b3765>

Lanas, F., Avezum, A., Bautista, L. E., Diaz, R., Luna, M., Islam, S., Yusuf, S., y INTERHEART Investigators in Latin America (2007). Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*, 115(9), 1067–1074.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633552>

Lichtman, J. H., Froelicher, E. S., Blumenthal, J. A., Carney, R. M., Doering, L. V., Frasure-Smith, N., Freedland, K. E., Jaffe, A. S., Leifheit-Limson, E. C., Sheps, D. S., Vaccarino, V., Wulsin, L., y American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing (2014). Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 129(12), 1350–1369.

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000019>

Martínez J. C. (2016). *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*, 36(4), 535–546.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.3069>

- Mineo, C., Deguchi, H., Griffin, J. H., y Shaul, P. W. (2006). Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circulation research*, 98(11), 1352–1364.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000225982.01988.93>
- Namiri-Kalantari, R., Gao, F., Chattopadhyay, A., Wheeler, A. A., Navab, K. D., Farias-Eisner, R., y Reddy, S. T. (2015). The dual nature of HDL: Anti-Inflammatory and pro-Inflammatory. *BioFactors (Oxford, England)*, 41(3), 153–159.
<https://doi.org/10.1002/biof.1205>
- Nekouei, Z. K., Yousefy, A., Doost, H. T., Manshaee, G., y Sadeghei, M. (2014). Structural Model of psychological risk and protective factors affecting on quality of life in patients with coronary heart disease: A psychocardiology model. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(2), 90–98.
- Oh, J., y Kim, T. S. (2017). Serum lipid levels in depression and suicidality: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2014. *Journal of affective disorders*, 213, 51–58.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.002>
- Papageorgiou, N., Zacharia, E., Androulakis, E., Briasoulis, A., Charakida, M., y Tousoulis, D. (2016). HDL as a prognostic biomarker for coronary atherosclerosis: the role of inflammation. *Expert opinion on therapeutic targets*, 20(8), 907–921.
<https://doi.org/10.1517/14728222.2016.1152264>
- Pereira, V. H., Cerqueira, J. J., Palha, J. A., y Sousa, N. (2013). Stressed brain, diseased heart: a review on the pathophysiologic mechanisms of neurocardiology. *International journal of cardiology*, 166(1), 30–37.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.165>
- Rader D. J. (2006). Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *The Journal of clinical investigation*, 116(12), 3090–3100.
<https://doi.org/10.1172/JCI30163>
- Richardson, S., Shaffer, J. A., Falzon, L., Krupka, D., Davidson, K. W., y Edmondson, D. (2012). Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. *The American journal of cardiology*, 110(12), 1711–1716.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.004>
- Riwanto, M., Rohrer, L., Roschitzki, B., Besler, C., Mocharla, P., Mueller, M., Perisa, D., Heinrich, K., Altwegg, L., von Eckardstein, A., Lüscher, T. F., y Landmesser, U. (2013). Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling. *Circulation*, 127(8), 891–904.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.108753>
- Steptoe, A., y Brydon, L. (2005). Associations between acute lipid stress responses and fasting lipid levels 3 years later. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 24(6), 601–607.
<https://doi.org/10.1037/0278-6133.24.6.601>
- Sutçigil, L., Oktenli, C., Musabak, U., Bozkurt, A., Cansever, A., Uzun, O., Sanisoglu, S. Y., Yesilova, Z., Ozmenler, N., Ozsahin, A., y Sengul, A. (2007). Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clinical y developmental immunology*, 2007, 76396.
<https://doi.org/10.1155/2007/76396>
- Toker, S., Shirom, A., Shapira, I., Berliner, S., y Melamed, S. (2005). The association between burnout, depression, anxiety, and inflammation biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women. *Journal of occupational health psychology*, 10(4), 344–362.
<https://doi.org/10.1037/1076-8998.10.4.344>
- Vaccarino, V., Johnson, B. D., Sheps, D. S., Reis, S. E., Kelsey, S. F., Bittner, V., Rutledge, T., Shaw, L. J., Sopko, G., Bairey Merz, C. N., y National Heart, Lung, and Blood Institute (2007). Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE study. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(21), 2044–2050.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.069>
- Wirtz, P. H., y von Känel, R. (2017). Psychological Stress, Inflammation, and

Coronary Heart Disease. *Current cardiology reports*, 19(11), 111.
<https://doi.org/10.1007/s11886-017-0919-x>

Wolf, J. M., Rohleder, N., Bierhaus, A., Nawroth, P. P., y Kirschbaum, C. (2009). Determinants of the NF-kappaB response to acute psychosocial stress in humans. *Brain, behavior, and immunity*, 23(6), 742–749.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.09.009>

World Health Organization. (2014). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. Geneva: WHO.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114>

Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L., y INTERHEART Study Investigators (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*, 364(9438), 937–952.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)

Zautra, A. J. (2006). *Emotions, Stress, and Health*: Oxford University Press.

Agradecimientos:

Al Centro Cardiovascular Somer Incare y a la Universidad de los Andes, Colombia, por la ayuda facilitada para la realización de esta investigación

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

El autor de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana*.

Contribución de los autores:

Las autoras se hacen públicamente responsables del contenido del presente y aprueba su versión final.

Relación entre el síndrome metabólico y la salud cerebral

Ligação entre a síndrome metabólica e a saúde cerebral

Link Between Metabolic Syndrome and Brain Health

156

*Gustavo Diaz-Gerevini¹, Santiago Priotto², Nelso Barotto³, Paula Astorquiza⁴,
Carolina Barbosa⁵, Pablo López⁶, Gastón Repossi⁷.*

¹. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Biología Celular; Ciudad de Córdoba, Argentina. Correo de contacto: gustavotomasdiaz@fcm.unc.edu.ar. Doctor en Medicina y Cirugía.

². Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Ciudad de Córdoba, Argentina. Correo de contacto: santiagopriotto@yahoo.com.ar. Doctor en Ciencias Biológicas.

³. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Biología Celular; Ciudad de Córdoba, Argentina. Correo de contacto: nbarotto@unc.edu.ar. Doctor en Medicina y Cirugía.

⁴. Universidad Nacional de Villa Mercedes. Escuela de Ciencias de la Salud; Villa Mercedes, Argentina. Correo de contacto: plastorquiza@unvime.edu.ar. Licenciada en Microbiología.

⁵. Universidad Nacional de Villa Mercedes. Escuela de Ciencias de la Salud; Villa Mercedes, Argentina. Correo de contacto: mcarbosa@unvime.edu.ar. Doctora en Ciencias Biológicas.

⁶. Universidad Nacional de Villa Mercedes. Escuela de Ciencias de la Salud; Villa Mercedes, Argentina. Correo de contacto: pmlopez@unvime.edu.ar. Licenciado en Biología.

⁷. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Ciudad de Córdoba, Argentina. Correo de contacto: grepossi@fcm.unc.edu.ar. Doctor en Ciencias Biológicas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-7325>

Fecha de Recepción: 2023-07-16 Aceptado: 2023-07-27



[CreativeCommons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2023 *Pinelatinoamericana*

Resumen:

El síndrome metabólico es una combinación de alteraciones metabólicas, con una prevalencia estimada en un 20-25% de la población mundial. Según la evidencia experimental, clínica y epidemiológica se asocia con los principales trastornos psiquiátricos, alteraciones en el sistema nervioso y enfermedades neurodegenerativas. La obesidad, que induce un estado inflamatorio crónico, y la insulinoresistencia parecen ser los principales procesos fisiopatológicos basales que llevan a progresiva neuroinflamación, daño en el tejido nervioso y deterioro cognitivo. Se proponen intervenciones terapéuticas simples como: la dieta, actividad física, mejora de la calidad del sueño y ciertos medicamentos con potenciales efectos neuroprotectores.

Palabras Claves: síndrome metabólico; trastornos mentales; enfermedades neurodegenerativas; deterioro cognitivo.

Resumo:

A síndrome metabólica é uma combinação de distúrbios metabólicos, com uma prevalência estimada de 20-25% da população mundial. Segundo evidências experimentais, clínicas e epidemiológicas, está associada aos principais transtornos psiquiátricos, alterações do sistema nervoso e doenças neurodegenerativas. A obesidade, que induz um estado inflamatório crônico, e a resistência à insulina parecem ser os principais processos fisiopatológicos basais que levam à neuroinflamação progressiva, dano ao tecido nervoso e comprometimento cognitivo. Intervenções terapêuticas simples são propostas como: dieta, atividade física, melhora da qualidade do sono e certos medicamentos com potenciais efeitos neuroprotetores.

Palabras chave: síndrome metabólica; transtornos mentais; doenças neurodegenerativas; comprometimento cognitivo.

Abstract:

Metabolic syndrome is a combination of metabolic disorders, with an estimated prevalence of 20-25% worldwide. According to experimental, clinical and epidemiological evidence, it is associated with the main psychiatric disorders, alterations in the nervous system and neurodegenerative diseases. Obesity, which induces chronic inflammatory state, and insulin resistance appear to be the main underlying pathophysiological mechanisms leading to neuroinflammation, neural tissue damage, and cognitive impairment. These issues are discussed with simple proposals of therapeutic interventions: diet, physical activity, sleep improvement and medications with potential neuroprotective effects.

Keywords: metabolic syndrome; mental disorders; neurodegenerative diseases; cognitive impairment.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es una combinación de alteraciones metabólicas, originadas por una suma de componentes genéticos y factores de riesgo, principalmente estilos de vida poco saludables, que favorecen el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 (DBT2). Además de estas relaciones ya bien conocidas, también se han encontrado asociaciones positivas del SM con enfermedades neurodegenerativas pues está relacionado con un aumento en el riesgo de deterioro cognitivo y su evolución progresa frecuentemente hacia un trastorno neurocognitivo mayor. Cabe preguntarse ¿En los pacientes que asisten a la consulta y que presentan SM y deterioro cognitivo: existe alguna relación entre ambas condiciones? Si es así, ¿cómo los afecta? ¿Es posible algún tipo de intervención?

• Síndrome Metabólico

El diagnóstico de SM, según el criterio más aceptado (Alberti et al., 2009), se establece con la presencia de al menos tres de estos cinco componentes propuestos:

-Incremento de la circunferencia abdominal: la Asociación Latinoamericana de Diabetes definió como Obesidad Abdominal el perímetro de cintura ≥ 94 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres y/o un Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 .

-Elevación de triglicéridos: ≥ 150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiente específico).

-Disminución del colesterol HDL: ≤ 40 mg/dL en hombres o ≤ 50 mg/dL en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre el HDL).

- Elevación de la presión arterial: presión arterial $\geq 130/85$ mmHg (o en tratamiento antihipertensivo).

- Elevación de la glucemia en ayunas: ≥ 100 mg/dL (o en tratamiento con fármacos por elevación de glucemia).

La OMS ha calificado al SM como una epidemia global, ya que actualmente su prevalencia se estima en un 20-25% de la población mundial. El padecer SM está asociado con un aumento de 2 a 3 veces en la morbilidad y mortalidad en comparación con personas sanas (Kassi et al., 2011). Generalmente, la condición se presentaba en adultos mayores de 50 años, pero en los últimos años se ha incrementado su incidencia en adolescentes y niños. Por ello, se considera que es un problema de salud pública en ascenso. Su reconocimiento y diagnóstico temprano es importante, ya que es potencialmente reversible con intervenciones terapéuticas y educativas primarias (Case et al., 2002).

Estudios epidemiológicos multicéntricos referidos a SM en Latinoamérica, CARMELA (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America) y

LATINMETS (LATIN America METabolic Syndrome), informaron 17% y 15,5% de prevalencia, respectivamente (Pramparo et al., 2011; Vizmanos et al., 2020). Otro estudio realizado en Argentina con participantes de mediana edad (40 a 65 años) señaló una prevalencia del 26 al 31%. En 2018 un estudio de revisión sistemática sobre los últimos 25 años, sobre un total de 10191 sujetos, reportaron una prevalencia para SM en Argentina del 27,5% (Díaz et al., 2018). En poblaciones que están sufriendo un rápido cambio de estilo de vida, hacia un estilo más sedentario y con alimentación más rica en alimentos procesados, la prevalencia puede llegar a alcanzar el 38% como observaron en una comunidad del pueblo originario Toba del norte argentino (Lagranja et al., 2015). En general la población masculina y de mayor edad presenta una tasa más alta de SM. Los datos epidemiológicos muestran que también es un problema de salud emergente en edades cada vez más tempranas. En un reciente estudio de revisión y metaanálisis donde se analizaron más de 140 mil niños y adolescentes (de 10 a 19 años) de 104 países en desarrollo, incluida Argentina, encontraron una prevalencia promedio de 6,5% en la población estudiada (Bitew et al., 2020). Otro estudio multicéntrico en Argentina mostró que el 40,3% de los niños y adolescentes (10 a 19 años) con sobrepeso/obesidad presentaban SM (Figuroa Sobrero et al., 2016). En un estudio similar con niños en edad escolar (edad promedio: 9,4) la prevalencia global de SM fue del 5,8%, pero ascendió a 16,4% en niños con sobrepeso/obesos y la regresión lineal múltiple mostró que el IMC y el HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina) se asociaron de forma independiente con el diagnóstico del SM (Hirschler et al., 2010).

• Síndrome Metabólico y Trastornos Mentales

La evidencia muestra que las afecciones psiquiátricas como estrés crónico, esquizofrenia y los trastornos: depresivo mayor, bipolar, de ansiedad, por déficit de atención/hiperactividad y de estrés postraumático se asocian positivamente con el SM. Existe una relación dosis-respuesta con la gravedad y duración de los síntomas mentales y de un impacto longitudinal bidireccional entre los trastornos psiquiátricos y SM (Penninx y Lange, 2018).

En la esquizofrenia las alteraciones metabólicas aumentan con la duración de la enfermedad y la edad. Pero la mayoría de los estudios atribuyen a efectos secundarios de los antipsicóticos, en particular los de segunda generación (entre otros, aripiprazol, asenapina, brexpiprazol), como causantes de las desregulaciones metabólicas del SM (Penninx y Lange, 2018). Trabajos de revisión y metaanálisis mostraron que la prevalencia de la ansiedad fue aproximadamente un 10 % mayor entre las personas con SM comparadas con aquellas sin SM (Ji et al., 2023). Los datos epidemiológicos y metaanálisis indican que la depresión fue un factor de riesgo independiente con un vínculo causal para SM (Zhang et al., 2021). El riesgo de SM aumenta en una variedad de condiciones psiquiátricas, esto se debe a una combinación de vías nerviosas y endócrinas que actúan sinérgicamente y tienen un efecto negativo en el curso de las enfermedades psiquiátricas. Entonces, tratar simultáneamente los trastornos psiquiátricos y el complejo SM es un enfoque

holístico necesario para mejorar los resultados de ambas condiciones (Penninx y Lange, 2018).

- **Síndrome Metabólico y Cerebro**

El SM afecta negativamente el rendimiento cognitivo y la estructura cerebral, incrementando el riesgo de deterioro cognitivo por Encefalopatía Diabética (ED), enfermedades tipo Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson, demencias vasculares y otras patologías neurodegenerativas (Díaz-Gerevini et al., 2019). Revisiones sobre imágenes cerebrales en adultos relacionaron al SM como factor de riesgo para el accidente cerebrovascular isquémico. Existen informes de daño cerebral isquémico subclínico en adultos con SM y se ha observado un aumento del infarto cerebral silente tanto en ancianos como en individuos de mediana edad con SM (Jeon et al., 2012). Estudios de imágenes de tensor de difusión (ITD) caracterizaron reducciones de la integridad microestructural en la sustancia blanca, que afectaban principalmente a los lóbulos frontal y temporal, junto con hiperintensidades en la zona periventricular y lesiones en la subcortical. En adultos de mediana edad cognitivamente intactos pero con SM se señalaron alteraciones en el metabolismo cerebral caracterizados por un aumento de las proporciones de mioinositol/creatina y glutamato/creatina en la materia gris occipitoparietal (Haley et al., 2010). También se ha observado, empleando resonancia magnética funcional, una activación cerebral atenuada en ausencia de compromiso cognitivo (Hoth et al., 2011). Estas alteraciones subclínicas, en el metabolismo cerebral y la reactividad cerebrovascular en personas con SM pueden representar un compromiso cerebral temprano y silente asociado con trastornos metabólicos periféricos (Díaz-Gerevini et al., 2014).

La mayoría de los estudios encontraron asociaciones entre SM y disfunción cognitiva en adultos, en múltiples dominios cognitivos. Principalmente en la fluidez y memoria verbal. También, en presencia de DBT2, se asoció con disminución de la memoria a largo plazo y declive acelerado del funcionamiento ejecutivo (Katsumata et al 2012; Alfaro et al., 2018). En efecto, un estudio que evaluó pacientes con SM con el test Mini Mental de Folstein (MMSE) indicó que el rendimiento en estas pruebas era menor en aquellas personas que incluso no presentaban aún deterioro cognitivo sintomático (Viscogliosi et al 2012).

En adolescentes obesos con SM se observó menores volúmenes de hipocampo y atrofia del lóbulo frontal. Este dato es importante, pues los lóbulos frontales aún se están desarrollando durante la adolescencia, lo que puede hacer que esta región del cerebro sea más vulnerable a la desregulación metabólica. Además, se han descrito reducciones específicas del volumen de materia gris en la corteza orbitofrontal, asociadas con deterioro de la función ejecutiva y la desinhibición del comportamiento de alimentación entre adolescentes obesos (Nouwen et al., 2017). Otra investigación en niños con SM, registró que aquellos con mayor HTA, puntuaron significativamente peor en atención/concentración, visual-espacial, y tareas de matemáticas (Lande et al., 2003).

En síntesis, los procesos fisiopatológicos y el origen del SM aún no han sido completamente dilucidados. Sin embargo, la obesidad (principalmente el

incremento de la grasa abdominal) y la insulinoresistencia son las condiciones a las que se apuntan como base para el desarrollo de este síndrome. A continuación, se analizarán con mayor detalle algunas de esas condiciones.

• **Obesidad**

La prevalencia de la obesidad es un problema de salud a nivel mundial que aumentó en las últimas décadas. En Argentina, el 36,2% de la población tiene sobrepeso y obesidad el 25,4% (Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles, 2019). La alimentación inadecuada es un importante factor contribuyente al aumento del peso corporal y obesidad, ya que una proporción importante de los habitantes de Argentina tienen hábitos alimentarios poco saludables, al ingerir gran cantidad de productos ricos en grasas y de alto índice glucémico (Aballay et al., 2013; Dionysopoulou et al., 2021). El estudio PROOF (*PROtein OverFeeding Effect on Body Weight*) analizó imágenes de resonancia magnética de adultos mayores y encontró asociaciones entre sobrepeso/obesidad (medida por IMC) con alteraciones en el volumen en la materia gris y blanca en cerebro y cerebelo, daños morfológicos relacionados con el riesgo de desarrollo de trastornos neurocognitivos graves (Kassir et al., 2023). Se ha encontrado evidencia de atrofia en el cerebro, adelgazamiento de la materia gris cortical y deslaminación en el hipocampo, en modelos animales y personas obesas (Díaz-Gerevini et al., 2019). Estas alteraciones pueden ser factores de riesgo combinados que finalmente conducen a la demencia a estos pacientes (Morys et al., 2023).

El exceso de grasa en el cuerpo de personas obesas se almacena en el tejido celular subcutáneo y en el tejido adiposo visceral generando citoquinas proinflamatorias, que desencadenan un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado (Kawai et al., 2021). La leptina y la adiponectina, liberadas en forma endócrina por la grasa corporal, no se consideran factores diagnósticos del SM; sin embargo, incremento de los niveles de leptina circulante observados en la obesidad están asociados con una mayor prevalencia de factores de riesgo, tanto para el SM como para las enfermedades cardiovasculares (Wooten et al., 2022).

Sumado a lo descripto, varios estudios postulan que las alteraciones de bacterias comensales de la microbiota también son un mecanismo subyacente para la comorbilidad entre la salud metabólica y mental en pacientes psiquiátricos. La penetración de bacterias a través del epitelio intestinal crónicamente inflamado puede modular inadecuadamente la liberación de neurotrofinas y proteínas involucradas en el desarrollo y plasticidad cerebral, lo que resulta en una inflamación crónica de bajo grado, que exacerba aún más el SM (Penninx y Lange, 2018; Serrano-Miranda, 2022; Rovasio, 2022; Oberto y Defagó, 2022).

Este ambiente de inflamación crónica termina afectando tanto al sistema nervioso central (SNC) como al periférico, provocando neuroinflamación. Como respuesta fisiológica adaptativa y protectora al daño causado por el proceso inflamatorio en el SNC, el cerebro desarrolla gliosis. Los astrocitos, como respuesta defensiva a la inflamación y al daño aumentan la secreción de la proteína GFAP, lo que provoca también su remodelación morfológica y funcional, pudiendo llegar a

producir hipertrofia y apoptosis neuronal (Díaz-Gerevini et al., 2019). Este proceso se observa tempranamente en el hipocampo, mucho antes de detectar síntomas clínicos de deterioro cognitivo (Bandala et al., 2022). Las células de la microglia también se activan en respuesta a la neuroinflamación, liberando más citoquinas proinflamatorias, exacerbando así la inflamación del tejido nervioso y causando daño neuronal. La activación microglial induce alteraciones en las sinapsis e incluso la eliminación sináptica (Schmitt y Gaspar, 2023). Los oligodendrocitos y células de Schwann también se ven afectados, produciéndose un desacople metabólico con el axón, que lleva a la disfunción mitocondrial, perturbaciones de la energía neuronal y progresivo deterioro del transporte axonal (Beirowski, 2022). Las mitocondrias juegan un papel crucial en el mantenimiento de la respuesta neuroinflamatoria y la plasticidad neuronal en el cerebro. La obesidad y el SM deterioran la función mitocondrial en neuronas, y esta perturbación se ha observado como una alteración común en las principales enfermedades neurodegenerativas crónicas (Schmitt y Gaspar, 2023).

Estudios de revisión y metaanálisis han encontrado resultados consistentes sobre la obesidad y alteraciones en tres procesos cognitivos considerados funciones ejecutivas: flexibilidad cognitiva, inhibición y memoria de trabajo. La flexibilidad cognitiva, capacidad de cambiar planes o estrategias, parece ser la más afectada en individuos con obesidad. La inhibición y la memoria de trabajo están asociadas negativamente con el IMC y ambas funciones han mejorado después de la pérdida de peso (Gomez-Apo et al., 2021).

• Resistencia a la Insulina

La insulina en el SNC actúa a través del receptor de insulina, que activa los transportadores de glucosa GLUT1 y GLUT3. Estos receptores tienen una amplia distribución en el SNC, tanto en neuronas como en células gliales, especialmente dentro de áreas importantes para la cognición como la corteza cerebral, el hipocampo, el hipotálamo y el bulbo olfatorio. Cuando existe insulinoresistencia (IR) el tejido nervioso reacciona con una capacidad disminuida para incorporar dentro de las células a la glucosa circulante en desmedro de la acción de la insulina, afectando la homeostasis celular (Barber et al., 2021).

Los mecanismos subyacentes que median el deterioro cognitivo en el contexto de la IR son probablemente multifactoriales. La señalización de la insulina en el SNC parece depender tanto de la sensibilidad de los receptores como de niveles adecuados de insulina en el cerebro. La hiperinsulinemia secundaria local, observada en las primeras etapas de la IR, puede provocar la degeneración neuronal y el deterioro irreversible de la memoria. Al mantenerse en el tiempo, aumenta el estrés oxidativo y produce un ambiente tisular proinflamatorio, dañando la función de la barrera hematoencefálica, reduciendo así el transporte de insulina desde la circulación periférica hacia el SNC (Tucsek et al., 2014). Por lo tanto, luego del deterioro neuronal inicial por los efectos deletéreos de la hiperinsulinemia central, hay una progresiva reducción en los niveles de insulina en el SNC. Esta combinación se asocia con un aumento de los niveles de la proteína anómala beta amiloide, fosforilación de proteína *tau* y formación de rígidos ovillos

neurofibrilares que contribuyen al deterioro de la cognición y a la patología de la Enfermedad de Alzheimer (EA) (Ma et al., 2015). Estos mecanismos ayudan a explicar la asociación entre la diabetes y la EA (Barbagallo y Dominguez, 2014).

Recíprocamente, la IR conduce a la inflamación, como así también la inflamación conduce a la IR ya que ambas condiciones reducen la reactividad vascular cerebral. Cuando se activa una región del cerebro (por ej: cuando se realiza una tarea cognitiva), hay un aumento de la actividad sináptica, lo que normalmente da como resultado una vasodilatación regional (Camandola y Mattson, 2017). La reactividad vascular es clave para mantener las necesidades energéticas de neuronas y células gliales y si se altera la función celular al no generarse suficiente energía (mitocondrias perturbadas) o hacerlo en exceso aumentando el estrés oxidativo, se dañarán las células y tejidos nerviosos (Görlach et al., 2015). Por lo descripto, las personas con SM podrían ser incapaces de mantener un entorno neuronal óptimo en aquellas regiones del cerebro más vulnerables al daño como el hipocampo, hipotálamo y corteza (Camandola y Mattson, 2017). Las lesiones metabólicas descriptas en el SNC se agravan con el envejecimiento, por una pérdida progresiva de la integridad fisiológica y mayor vulnerabilidad asociada a la inestabilidad genómica, entre otros cambios (López-Otín et al., 2013). El deterioro asociado a la IR en la reactividad cerebrovascular es un mecanismo importante que subyace a los déficits cerebrales observados en el SM. A su vez, los estresores psicológicos crónicos también alteran este mecanismo, explicando en parte la asociación de algunos trastornos psiquiátricos con la condición de SM (Brooks et al., 2018).

La insulina puede regular funciones cerebrales superiores, como el aprendizaje y la memoria, a través de efectos sobre la plasticidad sináptica del hipocampo (Zhao et al., 2019). En modelos experimentales de diabetes en el que tanto la plasticidad sináptica del hipocampo como la capacidad de memoria espacial están significativamente afectadas, la administración de insulina corrige estas alteraciones neurocognitivas (Gardoni et al., 2002). Cualquier deterioro de la vía central de señalización de la insulina parece promover el avance de la disfunción cognitiva (Kawano et al., 2016).

Varios estudios apoyan la noción de insulina como neuroprotector. En modelos murinos y en humanos la administración de insulina o del sensibilizador de insulina, pioglitazona, mejoró las funciones de aprendizaje y memoria (Kern et al., 2001; McNay et al., 2010; Das et al., 2011; Gao et al., 2017).

¿Qué se puede hacer?:

La dieta hipercalórica y la inactividad física predisponen a las personas a desarrollar SM, el estado inflamatorio crónico asociado lleva al tejido adiposo a secretar citoquinas inflamatorias que desencadenarían respuestas neuroinflamatorias en el hipocampo y perjudicarán la neuroplasticidad del SNC, aumentando el riesgo de neurodegeneración y déficits cognitivos. Por lo tanto, una mesurada y equilibrada restricción calórica junto el ejercicio físico son intervenciones no farmacológicas primarias para prevenir y detener la evolución de la etiopatogenia del SM en su derrotero hacia la neurodegeneración. Pero para poder realizar estas intervenciones, y otras que se detallarán más adelante, es fundamental

reconocer los componentes del SM y realizar un diagnóstico temprano. Esto permitirá aplicar las intervenciones terapéuticas antes que aparezcan los síntomas de deterioro cognitivo, previniendo o retrasando la neurodegeneración, mejorando así la calidad de vida de las personas.

-Alimentación

La alimentación se relaciona estrechamente con el SM como se ha discutido, principalmente modulando la sensibilidad a la insulina a nivel central y con la obesidad, con todas las alteraciones metabólicas que acarrea. La alimentación de estilo occidental, altas en grasas saturadas y elevado índice glucémico se ha asociado con desregulación metabólica bioenergética de las mitocondrias cerebrales, elevada IR y altos niveles de triglicéridos (Shively et al., 2019). Estos hechos con el tiempo promueven la disfunción metabólica en el SNC y periférico. La alimentación de patrón occidental genera neuroinflamación especialmente en la región hipotalámica (Aballay et al., 2013; Piché y Poirier, 2018). En modelos experimentales alimentados con fórmulas ricas en grasa ($\geq 30\%$), se observó la elevación de marcadores inflamatorios en hipotálamo ya desde uno a tres días del inicio en ese régimen, aún antes del aumento de peso, semejante a la neuro inflamación hipotalámica hallada en pacientes con encefalopatía diabética (ED) (Thaler et al., 2012). Este tipo de alimentación también activa la microglíosis del hipocampo en ratones (Rahman et al., 2018) y afecta al sistema límbico, ambas áreas relacionado con la cognición y el estado de ánimo (Ziemens et al., 2022).

Por el contrario, en numerosos estudios se observó que los animales alimentados con lo que se consideran dietas “saludables” o mediterránea, ricas en grasas no saturadas (ácidos grasos de las familias $\omega 3$ y $\omega 6$, principalmente), verduras, frutas, nueces y pescado conteniendo lípidos $\omega 3$ se observó efectos protectores sobre el cerebro contra la neuroinflamación asociada a la ED y las patologías relacionadas, o semejantes a EA (Armeli et al., 2021). Con dichas dietas saludables se mantuvieron normales las capacidades bioenergéticas entre las regiones cerebrales, que se relacionan con los niveles de glucosa e insulina en ayunas, energía determinada principalmente en mitocondrias aisladas de las regiones cerebrales corticales (Amick et al., 2021). Estos hallazgos se relacionarían con la vulnerabilidad cortical a la perturbación metabólica y mitocondrial en las primeras etapas de la neurodegeneración (Zhang et al., 2008). Un trabajo de revisión sistemática y metanálisis de varios estudios epidemiológicos demostró que una alimentación alta en fibra soluble está asociada con una mejora en la sensibilidad a la insulina y otros aspectos de la salud metabólica (como ser: perfil de lípidos, HbA1C, peso corporal y proteína C reactiva) (Reynolds et al., 2020). Por lo tanto, para optimizar al máximo los efectos beneficiosos de la alimentación sobre la salud cerebral, quizás la mejor opción sea habituarse a una alimentación de patrón prudente, o saludable, que puede tener propiedades antiinflamatorias en el largo plazo, conteniendo altos porcentajes de fibra soluble, bajas en grasas saturadas, incremento de lípidos poliinsaturados $\omega 3$, y bajas en azúcares simples como sacarosa y fructosa (Defagó y Eynard, 2022).

-Actividad física

El entrenamiento físico aeróbico potencia la sensibilidad a la insulina a través de la optimización del transporte y metabolismo de la glucosa (Franco et al., 2020; Antoniazzi et al., 2020). En un metaanálisis sobre los efectos del ejercicio físico en la IR en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad, el ejercicio físico se asoció con reducciones significativas en los niveles de insulina sérica en ayunas y del índice HOMA-IR (Marson et al., 2016). Un estudio retrospectivo, en más de 6800 adultos japoneses de entre 40 y 79 años, mostró que aquellos que realizaron ejercicio físico regular durante su adolescencia, redujeron su riesgo de IR en la edad adulta. Además, hubo una tendencia lineal entre el grado de ejercicio físico regular durante la juventud y el nivel de IR en la mediana edad (Fujita et al., 2019).

En un estudio sobre el músculo esquelético se identificaron 12 genes que estaban asociados con la IR, en los que el perfil del transcriptoma se invirtió con el ejercicio (Hu et al., 2019). En respuesta al ejercicio físico y acción de algunos fármacos empleados en la DBT2, como metformina, el tejido adiposo, los músculos esqueléticos y el hígado, pueden secretar numerosas *exerquinas* (miocinas de efecto favorable en la homeostasis) como también el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), con efectos beneficiosos para la salud metabólica y cerebral (Rueggsegger et al., 2019). Se ha demostrado el papel del ejercicio en la prevención de alteraciones negativas debidas al estrés crónico sobre la función y estructura cerebrovascular (Brooks et al., 2018).

- Sueño

El sueño constituye un componente esencial de la fisiología humana, pero la privación y mala calidad del sueño se ha vuelto endémica en nuestra sociedad moderna (Donga y Romijn, 2014; Peña et al., 2022). Actualmente, existe gran cantidad de evidencia que vinculan la privación del sueño con un mayor riesgo de IR, obesidad y DM2 (Donga y Romijn, 2014; de Souza et al., 2017). Se observó una asociación entre las alteraciones en la duración del sueño y la IR, siendo el IMC una de las variables más importantes que afectaría la duración del sueño (van Dijk et al., 2019). Algunos de los factores que median entre la IR y la privación del sueño probablemente implican vías autonómicas centrales, respuestas endocrinas (p. ej., cambios en niveles de grelina y leptina) y estado inflamatorio (de Souza et al., 2017). Además, estudios en roedores sugieren que cambios reversibles en la microbiota intestinal en respuesta a la privación del sueño también pueden mediar efectos importantes en la IR (Poroyko et al., 2016). Por lo anterior, controlar la calidad del sueño en las personas con SM puede ser un factor protector a tener en cuenta para prevenir la IR, la neuroinflamación y el deterioro cognitivo.

- Medicamentos

Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), (entre otros, dulaglutida, exenatide, semaglutida) usados en el tratamiento de la DBT2 y de la obesidad tendrían el potencial para tratar enfermedades neurodegenerativas, particularmente en infarto cerebral, ED, EA y la enfermedad de Parkinson relacionadas con el SM (Cheng et al., 2022).

Varios estudios han demostrado la influencia de GPL-1 en funciones neuronales como la termogénesis, la neurogénesis, la neurodegeneración, la reparación de la retina y la homeostasis energética. Sus efectos beneficiosos se deben principalmente a la inhibición del estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis en diversas poblaciones celulares del cerebro. Ejercen un efecto beneficioso sobre el deterioro cognitivo, mejorando el aprendizaje y la memoria al modular la plasticidad sináptica. Además, estos GLP-1 sintéticos redujeron la neurodegeneración del hipocampo. Existe una cantidad creciente de evidencia sobre los efectos neuroprotectores de estos agonistas en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas, independientemente de la diabetes. En modelos animales de EA parecen mejorar casi todas las características neuropatológicas y funciones cognitivas (Grieco et al., 2019), aunque resta aun investigación para comprobar su eficacia, sin efectos colaterales negativos, en pacientes.

Conclusiones

Un desafío importante para los profesionales de Ciencias de la Salud que abordan la problemática del SM desde un abordaje PINE/PNIE es evaluar las opciones de ayudar al paciente y orientar el tratamiento con respecto a las opciones compensatorias para el mismo y su familia. En la práctica clínica neuropsicológica y la atención de la salud mental en general, las opciones terapéuticas actuales suelen estar enfocadas en intervenciones cuando el paciente ya presenta los primeros indicadores neurológicos de deterioro, como la disminución de la memoria (Bruehl et al., 2011). Sin embargo, es crucial tener en cuenta que las opciones terapéuticas preventivas se enfocan en reducir el riesgo de desarrollar esa condición. La mayoría de las opciones terapéuticas propuestas en esta revisión apuntan a modificar hábitos de vida antes de la presentación del daño neurológico, y también sería muy importante implementar procesos psicoeducativos para informar a la comunidad sobre la importancia de realizar acciones educativas desde temprana edad.

Bibliografía

Aballay, L. R., Eynard, A. R., Díaz, M. del P., Navarro, A. y Muñoz, S. E. (2013). Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutrition reviews*, 71(3), 168–179. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00533.x>

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C.

M., Smith, S. C., Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society e International Association for the Study of Obesity (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and

Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONHA.109.192644>

Alfaro, F. J., Gavrieli, A., Saade-Lemus, P., Lioutas, V. A., Upadhyay, J. y Novak, V. (2018). White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: a review of diffusion tensor imaging. *Metabolism: clinical and experimental*, 78, 52–68. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.009>

Amick, K. A., Mahapatra, G., Bergstrom, J., Gao, Z., Craft, S., Register, T. C., Shively, C. A. y Molina, A. J. A. (2021). Brain region-specific disruption of mitochondrial bioenergetics in cynomolgus macaques fed a Western versus a Mediterranean diet. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 321(5), E652–E664. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00165.2021>

Antoniazzi, L. D., Aballay, L. R., Fernández, A. R. y Fiol de Cuneo, M. (2020). Evolución del estado nutricional en estudiantes de educación física, asociado al nivel de riesgo cardiovascular, los hábitos alimentarios y el nivel de actividad física [Evolution of nutritional status in physical education students, associated with the level of cardiovascular risk, food consumption and the level of physical activity]. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina)*, 77(4), 260–264. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n4.28301>

Armeli, F., Bonucci, A., Maggi, E., Pinto, A. y Businaro, R. (2021). Mediterranean Diet and Neurodegenerative Diseases: The Neglected Role of Nutrition in the Modulation of the Endocannabinoid System. *Biomolecules*, 11(6), 790. <https://doi.org/10.3390/biom11060790>

Bandala, C., Cárdenas-Rodríguez, N., Reyes-Long, S., Cortes-Altamirano, J. L.,

Garcíadiego-Cázares, D., Lara-Padilla, E., Ibáñez-Cervantes, G., Mancilla-Ramírez, J., Gómez-Manzo, S. y Alfaro-Rodríguez, A. (2022). Trends in Gliosis in Obesity, and the Role of Antioxidants as a Therapeutic Alternative. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(10), 1972. <https://doi.org/10.3390/antiox11101972>

Barbagallo, M. y Dominguez, L. J. (2014). Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World journal of diabetes*, 5(6), 889–893. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.889>

Barber, T. M., Kyrou, I., Randeva, H. S. y Weickert, M. O. (2021). Mechanisms of Insulin Resistance at the Crossroad of Obesity with Associated Metabolic Abnormalities and Cognitive Dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 546. <https://doi.org/10.3390/ijms22020546>

Beirowski B. (2022). Emerging evidence for compromised axonal bioenergetics and axoglial metabolic coupling as drivers of neurodegeneration. *Neurobiology of disease*, 170, 105751. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105751>

Bitew, Z. W., Alemu, A., Ayele, E. G., Tenaw, Z., Alebel, A. y Worku, T. (2020). Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*, 12, 93. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00601-8>

Brooks, S., Branyan, K. W., DeVallance, E., Skinner, R., Lemaster, K., Sheets, J. W., Pitzer, C. R., Asano, S., Bryner, R. W., Olfert, I. M., Frisbee, J. C. y Chantler, P. D. (2018). Psychological stress-induced cerebrovascular dysfunction: the role of metabolic syndrome and exercise. *Experimental physiology*, 103(5), 761–776. <https://doi.org/10.1113/EP086892>

Bruehl, H., Sweat, V., Tirsi, A., Shah, B. y Convit, A. (2011). Obese Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus Have Hippocampal and Frontal Lobe Volume Reductions. *Neuroscience and medicine*,

- 2(1), 34–42.
<https://doi.org/10.4236/nm.2011.21005>
- Camandola, S. y Mattson, M. P. (2017). Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO journal*, 36(11), 1474–1492.
<https://doi.org/10.15252/embj.201695810>
- Case, C. C., Jones, P. H., Nelson, K., O'Brian Smith, E. y Ballantyne, C. M. (2002). Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes, obesity & metabolism*, 4(6), 407–414.
<https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2002.00236.x>
- Cheng, D., Yang, S., Zhao, X. y Wang, G. (2022). The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1 RA) in Diabetes-Related Neurodegenerative Diseases. *Drug design, development and therapy*, 16, 665–684.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S348055>
- de Souza, J. F. T., Dáttilo, M., de Mello, M. T., Tufik, S. y Antunes, H. K. M. (2017). High-Intensity Interval Training Attenuates Insulin Resistance Induced by Sleep Deprivation in Healthy Males. *Frontiers in physiology*, 8, 992.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00992>
- Das, U. N., Repossi, G., Dain, A. y Eynard, A. R. (2011). Is insulin resistance a disorder of the brain?. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 16(1), 1–12.
<https://doi.org/10.2741/3671>
- Defagó, M. D. y Eynard, A. R. (2022). Potenciales de la nutrigenética en el abordaje y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados [Nutrigenetics: potentials and applications in cardiovascular diseases and associated risk factors]. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina)*, 79(2), 168–180.
- Diaz, A., Espeche, W., March, C., Flores, R., Parodí, R., Genesisio, M. A., Sabio, R. y Poppe, S. (2018). Prevalencia del síndrome metabólico en Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales poblacionales [Prevalence of metabolic syndrome in Argentina in the last 25 years: systematic review of population observational studies]. *Hipertension y riesgo vascular*, 35(2), 64–69.
<https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.08.003>
- Díaz-Gerevini, G. T., Daín, A., Pasqualini, M. E., López, C. B., Eynard, A. R. y Repossi, G. (2019). Diabetic encephalopathy: beneficial effects of supplementation with fatty acids ω3 and nordihydroguaiaretic acid in a spontaneous diabetes rat model. *Lipids in health and disease*, 18(1), 43.
<https://doi.org/10.1186/s12944-018-0938-7>
- Díaz-Gerevini, G. T., Repossi, G., Dain, A., Tarres, M. C., Das, U. N. y Eynard, A. R. (2014). Cognitive and motor perturbations in elderly with longstanding diabetes mellitus. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 30(6), 628–635.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.11.007>
- Dionysopoulou, S., Charmandari, E., Bargiota, A., Vlahos, N., Mastorakos, G. y Valsamakis, G. (2021). The Role of Hypothalamic Inflammation in Diet-Induced Obesity and Its Association with Cognitive and Mood Disorders. *Nutrients*, 13(2), 498.
<https://doi.org/10.3390/nu13020498>
- Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. (2019). *Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Principales resultados*. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.
https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_principales-resultados.pdf
- Donga, E. y Romijn, J. A. (2014). Sleep characteristics and insulin sensitivity in humans. *Handbook of clinical neurology*, 124, 107–114.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00007-1>
- Figueroa Sobrero, A., Evangelista, P., Kovalskys, I., Digón, P., López, S., Scaiola, E., Perez, N., Dieuzeide, G., Walz,

- F. y Mazza, C. (2016). Cardio-metabolic risk factors in Argentine children. A comparative study. *Diabetes & metabolic syndrome*, 10(1 Suppl 1), S103–S109. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.10.003>
- Franco, I., Bianco, A., Mirizzi, A., Campanella, A., Bonfiglio, C., Sorino, P., Notarnicola, M., Tutino, V., Cozzolongo, R., Giannuzzi, V., Aballay, L. R., Buongiorno, C., Bruno, I. y Osella, A. R. (2020). Physical Activity and Low Glycemic Index Mediterranean Diet: Main and Modification Effects on NAFLD Score. Results from a Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, 13(1), 66. <https://doi.org/10.3390/nu13010066>
- Fujita, H., Hosono, A., Shibata, K., Tsujimura, S., Oka, K., Okamoto, N., Kamiya, M., Kondo, F., Wakabayashi, R., Ichikawa, M., Yamada, T. y Suzuki, S. (2019). Physical Activity Earlier in Life Is Inversely Associated With Insulin Resistance Among Adults in Japan. *Journal of epidemiology*, 29(2), 57–60. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20170180>
- Gao, F., Zang, L., Wu, D. Y., Li, Y. J., Zhang, Q., Wang, H. B., Tian, G. L. y Mu, Y. M. (2017). Pioglitazone improves the ability of learning and memory via activating ERK1/2 signaling pathway in the hippocampus of T2DM rats. *Neuroscience letters*, 651, 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.052>
- Gardoni, F., Kamal, A., Bellone, C., Biessels, G. J., Ramakers, G. M., Cattabeni, F., Gispen, W. H. y Di Luca, M. (2002). Effects of streptozotocin-diabetes on the hippocampal NMDA receptor complex in rats. *Journal of neurochemistry*, 80(3), 438–447. <https://doi.org/10.1046/j.0022-3042.2001.00713.x>
- Gómez-Apo, E., Mondragón-Maya, A., Ferrari-Díaz, M. y Silva-Pereyra, J. (2021). Structural Brain Changes Associated with Overweight and Obesity. *Journal of obesity*, 2021, 6613385. <https://doi.org/10.1155/2021/6613385>
- Görlach, A., Dimova, E. Y., Petry, A., Martínez-Ruiz, A., Hernansanz-Agustín, P., Rolo, A. P., Palmeira, C. M. y Kietzmann, T. (2015). Reactive oxygen species, nutrition, hypoxia and diseases: Problems solved? *Redox biology*, 6, 372–385. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.016>
- Grieco, M., Giorgi, A., Gentile, M. C., d'Erme, M., Morano, S., Maras, B. y Filardi, T. (2019). Glucagon-Like Peptide-1: A Focus on Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1112. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01112>
- Haley, A. P., Gonzales, M. M., Tarumi, T., Miles, S. C., Goudarzi, K. y Tanaka, H. (2010). Elevated cerebral glutamate and myo-inositol levels in cognitively normal middle-aged adults with metabolic syndrome. *Metabolic brain disease*, 25(4), 397–405. <https://doi.org/10.1007/s11011-010-9221-y>
- Hirschler, V., Oestreicher, K., Maccallini, G. y Aranda, C. (2010). Relationship between obesity and metabolic syndrome among Argentinean elementary school children. *Clinical biochemistry*, 43(4-5), 435–441. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.11.003>
- Hoth, K. F., Gonzales, M. M., Tarumi, T., Miles, S. C., Tanaka, H. y Haley, A. P. (2011). Functional MR imaging evidence of altered functional activation in metabolic syndrome. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 32(3), 541–547. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2315>
- Hu, Z., Zhou, L. y He, T. (2019). Potential effect of exercise in ameliorating insulin resistance at transcriptome level. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 59(1), 116–125. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.07862-8>
- Jeon, B. T., Jeong, E. A., Shin, H. J., Lee, Y., Lee, D. H., Kim, H. J., Kang, S. S., Cho, G. J., Choi, W. S. y Roh, G. S. (2012). Resveratrol attenuates obesity-associated

peripheral and central inflammation and improves memory deficit in mice fed a high-fat diet. *Diabetes*, 61(6), 1444–1454. <https://doi.org/10.2337/db11-1498>

Ji, S., Chen, Y., Zhou, Y., Cao, Y., Li, X., Ding, G. y Tang, F. (2023). Association between anxiety and metabolic syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1118836. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1118836>

Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G. y Chrousos, G. (2011). Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC medicine*, 9, 48. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>

Kassir, R., Gimet, P., Hupin, D., Boutet, C., Barthélémy, J. C., Roche, F. y Celle, S. (2023). Brain alterations associated with overweight evaluated by body mass index or body fat index in an elderly population: the PROOF study. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1148068. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148068>

Katsumata, Y., Todoriki, H., Higashiesato, Y., Yasura, S., Willcox, D. C., Ohya, Y., Willcox, B. J. y Dodge, H. H. (2012). Metabolic syndrome and cognitive decline among the oldest old in Okinawa: in search of a mechanism. The KOCO Project. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 67(2), 126–134. <https://doi.org/10.1093/gerona/qlr189>

Kawai, T., Autieri, M. V. y Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American journal of physiology. Cell physiology*, 320(3), C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>

Kawano, T., Iwata, H., Aoyama, B., Nishigaki, A., Yamanaka, D., Tateiwa, H., Eguchi, S., Locatelli, F. M. y Yokoyama, M. (2016). The role of hippocampal insulin signaling on postoperative cognitive dysfunction in an aged rat model of abdominal surgery. *Life sciences*, 162, 87–

94. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.08.020>

Kern, W., Peters, A., Fruehwald-Schultes, B., Deininger, E., Born, J. y Fehm, H. L. (2001). Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology*, 74(4), 270–280. <https://doi.org/10.1159/000054694>

Lagranja, E. S., Phojanakong, P., Navarro, A. y Valeggia, C. R. (2015). Indigenous populations in transition: an evaluation of metabolic syndrome and its associated factors among the Toba of northern Argentina. *Annals of human biology*, 42(1), 84–90. <https://doi.org/10.3109/03014460.2014.932008>

Lande, M. B., Kaczorowski, J. M., Auinger, P., Schwartz, G. J. y Weitzman, M. (2003). Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States. *The Journal of pediatrics*, 143(6), 720–724. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00412-8](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00412-8)

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. y Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>

Ma, L., Wang, J. y Li, Y. (2015). Insulin resistance and cognitive dysfunction. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 444, 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.027>

Marson, E. C., Delevatti, R. S., Prado, A. K., Netto, N. y Krueel, L. F. (2016). Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Preventive medicine*, 93, 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.10.020>

McNay, E. C., Ong, C. T., McCrimmon, R. J., Cresswell, J., Bogan, J. S. y Sherwin, R. S. (2010). Hippocampal memory

processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiology of learning and memory*, 93(4), 546–553. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.02.002>

Morys, F., Potvin, O., Zeighami, Y., Vogel, J., Lamontagne-Caron, R., Duchesne, S., Dagher, A. y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2023). Obesity-Associated Neurodegeneration Pattern Mimics Alzheimer's Disease in an Observational Cohort Study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 91(3), 1059–1071. <https://doi.org/10.3233/JAD-220535>

Nouwen, A., Chambers, A., Chechlac, M., Higgs, S., Blissett, J., Barrett, T. G. y Allen, H. A. (2017). Microstructural abnormalities in white and gray matter in obese adolescents with and without type 2 diabetes. *NeuroImage. Clinical*, 16, 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.004>

Oberto, M. G. y Defagó, M. D. (2022). Implicancia de la dieta en la composición y variabilidad de la microbiota intestinal: sus efectos en la obesidad y ansiedad. *Pinelatioamericana*, 2(2), 137–152. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38373>

Penninx, B. W. J. H. y Lange, S. M. M. (2018). Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues in clinical neuroscience*, 20(1), 63–73. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx>

Peña, S., de la Vega, L., Nuñez, V., Pedemonte, M. y Dubourdiou, M. (2022). El sueño en el personal de salud durante la pandemia SARS-CoV-2 en Uruguay. Enfoque desde la Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE). *Pinelatioamericana*, 2(3), 213–224. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/39184>

Piché, M. E. y Poirier, P. (2018). Obesity, ectopic fat and cardiac metabolism. *Expert review of endocrinology & metabolism*,

13(4), 213–221. <https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1500894>

Poroyko, V. A., Carreras, A., Khalyfa, A., Khalyfa, A. A., Leone, V., Peris, E., Almendros, I., Gileles-Hillel, A., Qiao, Z., Hubert, N., Farré, R., Chang, E. B. y Gozal, D. (2016). Chronic Sleep Disruption Alters Gut Microbiota, Induces Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Scientific reports*, 6, 35405. <https://doi.org/10.1038/srep35405>

Pramparo, P., Boissonnet, C. y Schargrotsky, H. (2011). Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica: las principales conclusiones del estudio CARMELA y de los subestudios. *Revista argentina de cardiología*, 79(4), 377–382.

Rahman, M. H., Bhusal, A., Lee, W. H., Lee, I. K. y Suk, K. (2018). Hypothalamic inflammation and malfunctioning glia in the pathophysiology of obesity and diabetes: Translational significance. *Biochemical pharmacology*, 153, 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.024>

Reynolds, A. N., Akerman, A. P. y Mann, J. (2020). Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS medicine*, 17(3), e1003053. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003053>

Rovasio, R. A. (2022). Diálogo entre la tripa y la mente. *Pinelatioamericana*, 2(3), 156–170. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38630>

Rueggsegger, G. N., Vanderboom, P. M., Dasari, S., Klaus, K. A., Kabiraj, P., McCarthy, C. B., Lucchinetti, C. F. y Nair, K. S. (2019). Exercise and metformin counteract altered mitochondrial function in the insulin-resistant brain. *JCI insight*, 4(18), e130681. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.130681>

- Schmitt, L. O. y Gaspar, J. M. (2023). Obesity-Induced Brain Neuroinflammatory and Mitochondrial Changes. *Metabolites*, 13(1), 86. <https://doi.org/10.3390/metabo13010086>
- Serrano-Miranda, E. G. (2022). El intestino-microbiota en los ejes reguladores del metabolismo. *Pinelatioamericana*, 2(3), 225–239. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38949>
- Shively, C. A., Appt, S. E., Vitolins, M. Z., Uberseder, B., Michalson, K. T., Silverstein-Metzler, M. G. y Register, T. C. (2019). Mediterranean versus Western Diet Effects on Caloric Intake, Obesity, Metabolism, and Hepatosteatosis in Nonhuman Primates. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 27(5), 777–784. <https://doi.org/10.1002/oby.22436>
- Thaler, J. P., Yi, C. X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., Hwang, B. H., Dietrich, M. O., Zhao, X., Sarruf, D. A., Izgur, V., Maravilla, K. R., Nguyen, H. T., Fischer, J. D., Matsen, M. E., Wisse, B. E., Morton, G. J., Horvath, T. L., Baskin, D. G., Tschöp, M. H. y Schwartz, M. W. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *The Journal of clinical investigation*, 122(1), 153–162. <https://doi.org/10.1172/JCI59660>
- Tucsek, Z., Toth, P., Sosnowska, D., Gautam, T., Mitschelen, M., Koller, A., Szalai, G., Sonntag, W. E., Ungvari, Z. y Csiszar, A. (2014). Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 69(10), 1212–1226. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt177>
- van Dijk, D., Balkau, B., Segrestin, B., Gottsäter, M., Gabriel, R., Hatunic, M., Mari, A., Dekker, J. M., Rutters, F. y EGIR-RISC Study Group (2019). Associations between sleep duration and sleep debt with insulin sensitivity and insulin secretion in the EGIR-RISC Study. *Diabetes & metabolism*, 45(4), 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.11.001>
- Viscogliosi, G., Andreozzi, P., Chiriack, I. M., Cipriani, E., Servello, A., Ettorre, E. y Marigliano, V. (2012). Screening cognition in the elderly with metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*, 10(5), 358–362. <https://doi.org/10.1089/met.2012.0043>
- Vizmanos, B., Betancourt-Nuñez, A., Márquez-Sandoval, F., González-Zapata, L. I., Monsalve-Álvarez, J., Bressan, J., de Carvalho Vidigal, F., Figueredo, R., López, L. B., Babio, N. y Salas-Salvadó, J. (2020). Metabolic Syndrome Among Young Health Professionals in the Multicenter Latin America Metabolic Syndrome Study. *Metabolic syndrome and related disorders*, 18(2), 86–95. <https://doi.org/10.1089/met.2019.0086>
- Wooten, J. S., Breden, M., Hoeg, T. y Smith, B. K. (2022). Effects of weight-loss on adipokines, total and regional body composition and markers of metabolic syndrome in women who are overweight and obese. *Endocrine and Metabolic Science*, 7–8: 100120. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2022.100120>
- Zhang, M., Chen, J., Yin, Z., Wang, L. y Peng, L. (2021). The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Translational psychiatry*, 11(1), 633. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01759-z>
- Zhang, X., Zhang, G., Zhang, H., Karin, M., Bai, H. y Cai, D. (2008). Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell*, 135(1), 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.043>
- Zhao, F., Siu, J. J., Huang, W., Askwith, C. y Cao, L. (2019). Insulin Modulates Excitatory Synaptic Transmission and Synaptic Plasticity in the Mouse Hippocampus. *Neuroscience*, 411, 237–254.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.05.033>

Ziemens, D., Touma, C. y Rappeneau, V. (2022). Neurobiological Mechanisms Modulating Emotionality, Cognition and Reward-Related Behaviour in High-Fat Diet-Fed Rodents. *International journal of molecular sciences*, 23(14), 7952. <https://doi.org/10.3390/ijms23147952>

173

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de los autores.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente revisión no contó con fuentes de financiación.

Cesión de derechos:

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autores a la revista *Pinelatioamericana*.

Contribución de los autores:

Los autores han elaborado y participado en cada una de las etapas del el manuscrito y se hacen públicamente responsable de su contenido y aprueban esta versión final.

**Comentario sobre el artículo publicado por Antonio Ojeda et al. titulado
“Characteristics and influence on quality of life of new-onset pain in critical
COVID-19 survivors”**

*Comentário ao artigo publicado por Antonio Ojeda et al. intitulado
“Characteristics and influence on quality of life of new-onset pain in critical
COVID-19 survivors”*

*Commentary on the article published by Antonio Ojeda et al. entitled
“Characteristics and influence on quality of life of new-onset pain in critical
COVID-19 survivors”*

Ana María Nieva Figueroa¹.

¹ Médica Anestesiólogo. Unidad de Dolor. Hospital Quirón Sur. Alcorcón. Madrid, Dra. en Medicina y Cirugía por la Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España. Master Universitario en Aspectos Clínicos y Básicos del Dolor. Correo de contacto: ananieva20@hotmail.com

Fecha de Recepción: 2023-06-30 qué día ¿**Aceptado:** 2023-07-18



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2023 *Pinelatinoamericana*

Cita del artículo:

Ojeda, A., Calvo, A., Cuñat, T., Mellado-Artigas, R., Comino-Trinidad, O., Aliaga, J., Arias, M., Ferrando, C., Martínez-Pallí, G. y Dürsteler, C. (2022). Characteristics and influence on quality of life of new-onset pain in critical COVID-19 survivors. *European journal of pain (London, England)*, 26(3), 680–694. <https://doi.org/10.1002/ejp.1897>

Resumen

Este análisis descriptivo publicado por Ojeda y col. (2022) muestra los resultados preliminares de la puesta en marcha de un proyecto que investiga el impacto del dolor en pacientes críticos post COVID después del alta hospitalaria.

Los autores exponen con claridad la repercusión de la infección aguda y grave por el virus SARS-CoV.2 sobre calidad de vida después de un mes de recibir el alta hospitalaria registrando el dolor de nueva aparición y los trastornos en el estado de ánimo que ocasiona. Estos resultados preliminares ponen en evidencia la importancia de relevamientos en una población afectada por un nuevo coronavirus del cual se aún se desconoce su tratamiento y emergentes efectos secundarios.

Palabras Claves: calidad de vida; dolor de nueva aparición; sobrevivientes críticos de COVID-19.

Palabras chave: qualidade de vida; dor de início recente; sobreviventes críticos de COVID-19.

Keywords: quality of life; new-onset pain; critical COVID-19 survivors.

Comentario

El dolor junto a la tos seca, disnea, fiebre, palpitaciones, anosmia y fatiga, constituye uno de los síntomas más característicos de la COVID-19. Se puede manifestar como dolor de garganta, cefalea, dolor de pecho, artralgias o mialgias en diversas localizaciones que después de unos días usualmente desaparecen. Como se ha observado en todo el mundo, la COVID-19 aguda puede evolucionar tórpidamente y algunos pacientes deben ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para recibir soporte respiratorio y otros tratamientos.

En muchos de estos pacientes que ya han cursado su convalecencia, la recuperación es incompleta, condición ésta denominada COVID persistente, o COVID prolongado y que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como la persistencia de los síntomas más allá de los tres meses de infección por SARS-Cov2 con duración de menos de dos meses y que no se explica por la presencia concomitante de alguna otra enfermedad. Uno de esos síntomas, aún de etiopatogenia poco comprendida, es la aparición de dolor crónico de localización variada. (Shanthanna et al., 2022; Vrettou et al., 2022).

El artículo objeto del comentario es un informe preliminar del ensayo PAIN-COVID ([NCT04394169](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04394169)) cuyo principal objetivo es explorar la incidencia y las características del dolor de nueva aparición y su impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), y cuantificar la presencia de trastornos del estado de ánimo en sobrevivientes de COVID-19 que padecieron de un estado crítico durante la infección (Ojeda et al., 2022). La investigación se desarrolló en la etapa primera de la pandemia causada por un coronavirus desconocido y que provocó una verdadera catástrofe sanitaria, económica y social a nivel universal.

Se destaca en el presente comentario la importancia del estudio pues hay aún pocas publicaciones que aborden el impacto del dolor sobre calidad de vida en pacientes críticos recuperados, pero son menos aún las investigaciones que ahonden en la presencia de dolor crónico en pacientes gravemente afectados por COVID-19 y que hubiesen sobrevivido a esta grave circunstancia. (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2022)

Así, Ojeda y col. se centran en describir la situación de esos pacientes un mes posterior al alta del área de Cuidados Intensivos y analizan la prevalencia del dolor de nueva aparición, evaluando también estados de ansiedad y/o depresión y cómo estos síntomas repercuten en su calidad de vida. Al respecto, en las últimas décadas el desarrollo de la tecnología ha permitido que en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) se ofrezca un tratamiento más eficiente a los pacientes graves. Si bien ello aumenta la probabilidad de supervivencia, por otra parte acarrea consecuencias no deseadas que han comenzado a generar progresivo interés en los últimos años.

Se ha descrito un síndrome post -UCI (Síndrome Posterior a Cuidados Intensivos, PICS, por sus siglas en inglés). El PICS se ha definido como "...deficiencias nuevas o que empeoran el estado de salud física, cognitiva o mental

que surgen después de una enfermedad crítica y persisten más allá de la hospitalización de cuidados agudos". El síndrome se presenta en algunos pacientes que han padecido una forma severa de COVID-19 siendo un verdadero desafío establecer con certeza la relación directa entre la virosis padecida con los síntomas de dolor, alteración del ánimo y calidad de vida posterior al alta hospitalaria. (Inoue et al., 2019; Vrettou y col, 2022).

La hipótesis que propone Ojeda y colaboradores apunta a que los sobrevivientes de COVID19 crítico a menudo presentarán dolor y mostrarán una disminución en la calidad de vida autopercibida, así como una mayor incidencia de trastornos de ansiedad y depresión. Los autores diseñaron este proyecto con los permisos bioéticos y protocolos necesarios para recoger los datos un mes después del alta hospitalaria. Utilizaron escalas validadas y cuestionarios autoadministrados para investigar y registrar la aparición de dolor y la variación en el estado de ánimo y calidad de vida.

Como resultados relevantes, comunican que el 50,8 % de los pacientes evaluados (n=65) informaron que tuvieron dolor de nueva aparición, en el 38,5% de ellos su intensidad era clínicamente significativa, el 16,9% refirieron dolor de tipo neuropático y el 7,7% dolor generalizado. Los autores interpretan que este dolor de nueva aparición en los pacientes COVID que estuvieron en estado crítico se justifica por las afinidades neurotrópicas del coronavirus y también, por la denominada "tormenta de citoquinas" proinflamatorias, inductoras de dolor, que acompañan a la respuesta neuroinflamatoria ya observada en el Post COVID, (Linton y Bergbom, 2011; Das, 2022) En este marco, una revisión sobre esta problemática considera, aunque de un modo vago e impreciso, que ciertos "mecanismos inflamatorios-inmunes sistémicos", ó "mecanismos neuropáticos directos" ó "mecanismos secundarios debido a la infección viral o al tratamiento" estarían involucrados en la causa del síndrome doloroso persistente en los pacientes que han padecido COVID (Shanthanna et al., 2022).

Es relevante comentar la importancia de estudiar el impacto del dolor y sus características relacionado con el COVID grave. Un dolor que aparece después de una situación crítica debe ser tratado convenientemente ya que las probabilidades de que se torne crónico son altas. El dolor crónico puede definirse como un estado de estrés metabólico crónico ya que activan de modo persistente el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal y sus ramificaciones (Cuatrecasas Cambra, 2009).

Dada esta situación de estrés sostenida se puede desencadenar un estado depresivo u otras alteraciones del estado de ánimo. Se han estudiado con marcadores bioquímicos precisos y técnicas de neuroimagen las perturbaciones neuroplásticas que efectivamente acaecen en relación con esos síntomas y cada vez hay más evidencias de la similitud fisiopatológica y neurofisiológica entre los mecanismos etiopatogénicos del dolor y la depresión (Sheng et al., 2017; Arango-Dávila et al., 2018)

Los pacientes estudiados por Ojeda y col. en esta muestra tienen mucho riesgo de desarrollar un dolor crónico porque han sufrido una severa y prolongada situación de estrés, sumado a la gravedad y la naturaleza de la patología. Ellos soportaron aislamiento social, diferentes tratamientos médicos, además de la sedación, inmovilidad, ventilación mecánica, posición prono y después de un mes del alta tienen la percepción de sufrir dolores de nueva aparición.

El 15% de los pacientes estudiados refirieron dolor generalizado y los autores sugieren dos etiologías: neuroinflamación, o mecanismos de sensibilización central para explicar la hiperalgesia similar a la que encuentra en el síndrome fibromiálgico. (Márquez López- Mato, 2011; Fernández-de-las-Peñas et al., 2022; Cólica, 2022).

Respecto al dolor neuropático los autores advierten que para su valoración han utilizado el cuestionario DN4 (*Douleur Neuropathique 4*), una herramienta diseñada para clasificar el dolor crónico, registrando un 30% de pacientes con dolor de características neuropáticas y que en la mayoría de ellos (70%) afectaba a los miembros inferiores, lo que les sugiere una polineuropatía. Este tipo de dolor y según la localización, puede ser secundario a un proceso de neuroinflamación, pero también puede tener origen en los elongamientos o compresiones de nervios, como del nervio peroneo, por ejemplo. La situación de riesgo de los pacientes críticos se agrava por la extrema debilidad general, atrofia muscular y sarcopenia, plexopatías diversas y atrapamientos nerviosos debido a la posición prona sostenida, a veces durante semanas mientras permanecían internados en el área de pacientes críticos.

El dolor sostenido, persistente y crónico es un predictor de disminución de la calidad de vida autopercibida por las limitaciones físicas, funcionales y psicológicas que comporta. Coincidentemente Ojeda y col. consignan que los pacientes adoloridos perciben una disminución de su calidad de vida. Sin embargo, los autores no registraron un aumento significativo de los estados de ansiedad o depresión en el grupo estudiado comparándolos con la escasa información disponible en la literatura de pacientes de PICS. Justifican los autores que esto se podría explicar por dos motivos: la situación de pandemia en ese momento o los cambios positivos que los pacientes experimentan en la lucha por la supervivencia y superación de un estado crítico.

La investigación realizada se justifica dado que hay crecientes referencias en la literatura que estudian la coexistencia de estados de ansiedad o depresión con dolor crónico o viceversa. De estas investigaciones se deduce que existen zonas del sistema nervioso central compartidas, y perturbaciones en la neuroplasticidad, comunes para dolor y depresión (Sheng et al., 2017). Así, en una revisión sistemática se comunicó que los pacientes que presentan dolor crónico y depresión tienen alteraciones de la funcionalidad física, mental y social. (IsHak et al., 2018)

Observando los resultados de este estudio y la bibliografía consultada al respecto, es pertinente señalar la importancia de un abordaje terapéutico integral desde el punto biopsicosocial de estos pacientes para prevenir y lograr remitir la persistencia del dolor y las condiciones asociadas (Bottaccioli y Bottaccioli, 2023). La investigación de Ojeda & col. adquiere relevancia habida cuenta que fue llevado a cabo en la etapa inicial de la pandemia COVID -19 que impactó fuertemente en todos los países del mundo. Es una de las primeras comunicaciones que describe el dolor de nueva aparición y su incidencia en pacientes críticos COVID valorando su repercusión sobre la calidad de vida autopercibida después del alta de una UCI. A pesar que la muestra es pequeña, los autores aportan evidencias consistentes señalando que el dolor de nueva aparición, *per se*, es relevante en el horizonte de riesgos de secuelas a las que se enfrentan los pacientes que han sobrevivido a una COVID-19 grave y que sería interesante su seguimiento en el tiempo.

En conclusión el artículo comentado es una referencia relevante que estimula a seguir investigando sobre el dolor en todas sus dimensiones y buscar nuevas estrategias para tratar el dolor de nueva aparición que se torna persistente y establecer protocolos de prevención que incluyan además del tratamiento farmacológico otros no menos importantes como el apoyo psicológico, conductual y de terapia física precoz con el fin de prevenir secuelas y mejorar la calidad de vida de los pacientes críticos después del alta hospitalaria en internaciones prolongadas

Bibliografía

- Arango-Dávila, C. A. y Rincón-Hoyos, H. G. (2018). Depressive Disorder, Anxiety Disorder and Chronic Pain: Multiple Manifestations of a Common Clinical and Pathophysiological Core. Trastorno depresivo, trastorno de ansiedad y dolor crónico: múltiples manifestaciones de un núcleo fisiopatológico y clínico común. *Revista Colombiana de psiquiatría (English ed.)*, 47(1), 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.10.007>
- Bottaccioli, A. G. y Bottaccioli, F. (2023). Los estados psíquicos se traducen en moléculas biológicas: las consecuencias para la medicina y la psicología. *Pinelatinoamericana*, 3(1), 54–89. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/40624>
- Cólica, P. R. (2022). Estrés y virus: posibles interrelaciones entre síndromes virósicos persistentes, Síndromes post Covid y síndromes similares a Fibromialgia, Fatiga Crónica, trastornos depresivos y alteraciones cognitivas. *Pinelatinoamericana*, 2(2), 107–115. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38052>
- Cuatrecasas Cambra G. (2009). Estrés y dolor crónico: una perspectiva endocrinológica [Stress and chronic pain: An endocrine perspective]. *Reumatología clínica*, 5 Suppl 2, 12–14. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.04.011>
- Das, U. N. (2022). Papel de los Lípidos Bioactivos en Psiquiatría, Inmunología, Neurología y Endocrinología (PINE). *Pinelatinoamericana*, 2(1), 56–81. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/37046>
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Herrero-Montes, M., Cancela-Celleruelo, I., Rodríguez-Jiménez, J., Parás-Bravo, P., Varol, U., Del-Valle-Loarte, P., Flox-Benítez, G., Arendt-Nielsen, L. y Valera-Calero, J. A. (2022). Understanding Sensitization, Cognitive and Neuropathic Associated Mechanisms behind Post-COVID Pain: A Network Analysis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(7), 1538. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071538>
- Inoue, S., Hatakeyama, J., Kondo, Y., Hifumi, T., Sakuramoto, H., Kawasaki, T., Taito, S., Nakamura, K., Unoki, T., Kawai, Y., Kenmotsu, Y., Saito, M., Yamakawa, K. y Nishida, O. (2019). Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute medicine & surgery*, 6(3), 233–246. <https://doi.org/10.1002/ams2.415>
- IsHak, W. W., Wen, R. Y., Naghdechi, L., Vanle, B., Dang, J., Knosp, M., Dascal, J., Marcia, L., Gohar, Y., Eskander, L., Yadegar, J., Hanna, S., Sadek, A., Aguilar-Hernandez, L., Danovitch, I. y Louy, C. (2018). Pain and Depression: A Systematic Review. *Harvard review of psychiatry*,

26(6), 352–363.
<https://doi.org/10.1097/HRP.00000000000000198>

Linton, S. J. y Bergbom, S. (2011). Understanding the link between depression and pain. *Scandinavian journal of pain*, 2(2), 47–54.
<https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2011.01.005>

Márquez López Mato, A. (2011). Síndrome de sensibilidad central. Investigaciones y opiniones. *Alcmeón, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, 17 (1) junio, 57-63.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi3q-bo4piAAxX7tJUCHW62CWsQFnoECBQQAQ&url=http%3A%2F%2Falcmeon.com.ar%2F17%2F05_mato_ss.pdf&usg=AOvVaw0cSxT3BVU56BwPGpHhShxe&pi=89978449

Ojeda, A., Calvo, A., Cuñat, T., Mellado-Artigas, R., Comino-Trinidad, O., Aliaga, J., Arias, M., Ferrando, C., Martínez-Pallí, G. y Dürsteler, C. (2022). Characteristics and influence on quality of life of new-onset pain in critical COVID-19 survivors. *European journal of pain (London, England)*, 26(3), 680–694.
<https://doi.org/10.1002/ejp.1897>

Shanthanna, H., Nelson, A. M., Kisson, N. y Narouze, S. (2022). The COVID-19 pandemic and its consequences for chronic pain: a narrative review. *Anaesthesia*, 77(9), 1039–1050.
<https://doi.org/10.1111/anae.15801>

Sheng, J., Liu, S., Wang, Y., Cui, R. y Zhang, X. (2017). The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural plasticity*, 2017, 9724371.
<https://doi.org/10.1155/2017/9724371>

Vrettou, C. S., Mantziou, V., Vassiliou, A. G., Orfanos, S. E., Kotanidou, A. y Dimopoulou, I. (2022). Post-Intensive

Care Syndrome in Survivors from Critical Illness including COVID-19 Patients: A Narrative Review. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(1), 107.
<https://doi.org/10.3390/life12010107>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de la autora.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente revisión no contó con fuentes de financiación.

Cesión de derechos:

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana*.

Contribución de los autores:

La autora ha elaborado el manuscrito y se hace públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.

Studiare l'empatia a scuola: risultati positivi della Didattica delle emozioni® sulla competenza emotiva e risposta biologica allo stress misurati su bambini di 7 anni di due scuole italiane

Anna Giulia Bottaccioli¹, Francesco Bottaccioli².

180

¹ Medica specialista in Medicina interna, insegna "Psicosomatica" all'Università san Raffaele di Milano e "Clinica PNEI" nella formazione post-laurea delle Università di Napoli e di Torino. Membro del Direttivo nazionale SIPNEI, Italia. Correo de contacto: annagiulia.bottaccioli@gmail.com.

² Filosofo della scienza e Psicologo neurocognitivo, insegna "Fondamenti di Psiconeuroendocrinoimmunologia" nella Formazione post-laurea di numerose Università Italiane. Fondatore e Presidente onorario SIPNEI, Italia. Correo de contacto: francesco.bottaccioli@gmail.com

Fecha de Recepción: 2023-06-30 **Aceptado:** 2023-07-11



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2023 *Pinelatinoamericana*

Parole chiave: stress; didattica delle emozioni; coping cortisol; PNEI; PINE.

La sofferenza psichica è un problema che affligge anche i più piccoli: lo dicono recenti ricerche condotte dall'UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund) su una platea di oltre 80 milioni di persone di età compresa tra i 10 e i 19 anni: il 13% degli intervistati convive con una qualche forma di disturbo mentale (Unicef, 14 de octubre de 2022). Per citare l'esempio dell'Inghilterra, su cui si dispone dei dati più recenti, un ragazzo o ragazza su otto sperimenta nella sua giovinezza una qualche forma di disagio psichico e l'ansia o la depressione sono e patologie più frequentemente osservate (Sadler et al, 2018). Il report internazionale Health Behavior in School-aged Children (HBSC), commissionato dall'Organizzazione Mondiale della sanità (WHO) su salute, benessere, ambiente sociale e comportamenti salutari, afferma che gli adolescenti, maschi e femmine, di età compresa tra gli 11 e i 15 anni, riportano un incremento significativo di problemi di salute correlati allo stress: nervosismo, irritabilità, insonnia (Sadler et al, 2018).

In Italia, un questionario sulla salute mentale degli under-18 condotto tra il 2010 e il 2018 conferma il trend europeo e statunitense (Bersia et al., 2022). L'emergenza pandemica da Covid-19, il lockdown imposto dalle autorità sanitarie nazionali italiane e le restrizioni successive protratte negli anni 2021 e parte del 2022 non hanno fatto che acuire questa situazione critica aumentando le richieste di aiuto per problemi psicologici tra i giovani e giovanissimi, soprattutto a causa di problemi di ansia, depressione e disregolazione emotiva (Saulle et al., 2022; Gigantesco et al., 2022; Zeduri et al., 2022), senza contare i sempre più crescenti e

preoccupanti episodi di violenza, bullismo e cyberbullismo dentro e fuori le mura scolastiche (Aguzzoli et al., 2021; Leger et al., 2010).

Ricerche sempre più approfondite di neuroscienze e i contributi fondamentali della Psicologia dello sviluppo hanno ormai stabilito in modo chiaro che l'avvio della formazione scolastica, con l'apprendimento della scrittura e della lettura, rappresenta una fase eccezionale di sviluppo del cervello non solo per quanto riguarda le capacità cognitive ma anche e soprattutto quelle emotive e relazionali (Dehaene et al., 2010; Martí-González et al., 2022). Spesso, le vulnerabilità adolescenziali che possono sfociare in psicopatologia, rischio suicidario o dipendenza da sostanze, hanno radici in eventi negativi o traumatici vissuti in età infantile (Luna et al., 2022). Un evento stressante sperimentato molto precocemente nel corso della vita ha la capacità di alterare la crescita e lo sviluppo dei circuiti cerebrali, incrementando il rischio di problematiche di salute, fisica o mentale, in adolescenza o anche in età adulta (Rosenblat et al., 2020; Yu et al., 2022).

Il cortisolo, il principale ormone dello stress, può influenzare la crescita ed il funzionamento di specifiche aree cerebrali come l'ippocampo, fondamentale per la memoria e le funzioni cognitive (Sapolsky, 2015).

Pur essendo la scuola l'ambiente naturale più ovvio per l'avvio di azioni concrete volte alla tutela della salute mentale dei giovani, sono spesso numerosi gli ostacoli da superare: l'età, sempre più precoce, di comparsa di segnali di disagio, la carenze strutturali ed organizzative scolastiche (e qui si fa riferimento ovviamente di più alla realtà italiana), l'impreparazione degli insegnanti ad affrontare efficacemente i comportamenti a volte eccessivi e dalle conseguenze imprevedibili dei bambini e ragazzi di entrambi i sessi. Pur essendoci alcune esperienze internazionali di programmi di prevenzione e promozione della salute mentale sugli adolescenti, scarseggiano le esperienze in campo italiano ed internazionale su metodologie didattiche rivolte ai bambini al di sotto dei dieci anni di età. Spesso, inoltre, i programmi vengono gestiti da personale non docente esterno alla scuola, senza incidere sostanzialmente sul programma didattico.

L'esperienza della Didattica delle Emozioni®, ideata dagli psicologi Rosanna Schiralli ed Ulisse Mariani, è un progetto che nasce in Italia alcuni decenni fa (Bruni et al., 2007; Mariani et al., 2012) e ha raccolto diverse esperienze di notevole efficacia ed elevata riproducibilità sia in contesti scolastici italiani che esteri, essendo rivolto principalmente agli insegnanti direttamente coinvolti nella didattica e nella gestione delle classi. A Viterbo (cittadina italiana nella regione Lazio) e provincia, sono state coinvolte delle classi di scuola primaria per un totale di 81 bambini e bambine di età compresa tra i 6 gli 8 anni all'interno di uno studio sperimentale controllato, che aveva come obiettivo quello di verificare se questa metodica didattica alternativa improntata al riconoscimento e alla regolazione delle emozioni e all'insegnamento di pratiche di empatia, cooperazione e di coping in situazioni potenzialmente stressanti, potesse avere degli effetti tangibili sulla salute di bambini e bambine sia in termini di miglioramento del clima scolastico sia in termini di modifiche più strutturate di natura psico-biologica misurabili ed osservabili secondo il metodo scientifico.

Lo studio (Bottaccioli et al., 2023) ha coinvolto cinque classi suddivise in un gruppo sperimentale (32 soggetti), un gruppo avanzato (19 soggetti), che aveva già seguito l'intero anno scolastico precedente la Didattica delle emozioni® e si

accingeva a proseguire per il secondo anno il programma, e un gruppo di controllo (30 soggetti). Gli studenti sono stati seguiti per un anno scolastico ed è stata loro somministrata una coppia di test psicologici volti a valutare la competenza emotiva (emotional abilities test) e le strategie di gestione dello stress nella vita reale (test proiettivo “una persona sotto la pioggia”) che sono stati dati all’inizio e alla fine dell’anno scolastico, insieme a una valutazione della secrezione di cortisolo salivare (l’ormone dello stress) prelevato al mattino presto, sempre all’inizio e alla fine dell’anno. L’analisi dei risultati è stata a dir poco sorprendente: il gruppo sperimentale di bambini che, oltre ad aver acquisito le normali competenze scolastiche aveva anche acquisito competenze di regolazione emotiva attraverso la Didattica delle emozioni®, risultava avere punteggi di stress più bassi e migliore capacità di regolazione dei propri stati emotivi, minore tensione emotiva, maggiore capacità di empatia. Oltre che aver ottenuto bassi punteggi nei test psicologici, i bambini del gruppo sperimentale ed avanzato hanno anche registrato una riduzione significativa dei livelli di cortisolo mattutino, fase della giornata in cui si registra il più alto livello di questo ormone. Nonostante l’esiguità del campione, pur trattandosi di uno studio pilota che richiederà ulteriori conferme, la Didattica delle emozioni® si è quindi confermato essere un metodo, oltre che didatticamente valido, anche scientificamente interessante per le sue capacità di regolazione a livelli più profondi dei meccanismi psico-biologici che presiedono alla risposta di stress. L’obiettivo della prossima ricerca sarà quello di confermare non solo la validità e l’efficacia del metodo® anche con un campione numericamente superiore, ma anche di indagare le eventuali modifiche della espressione di geni fondamentali per la risposta di stress, misurabili con analisi raffinate di tipo epigenetico.

Bibliografia

Aguzzoli, C., De Santi, A. y Geraci A. (2021) Benessere e gestione dello stress secondo il modello biopsicosociale: focus su scuola, università e sanità, *Istituto Superiore di Sanità, Roma. Rapporti ISTISAN* 21/4. https://assets.univadis.com/content_media/prod/guidelines_it_vdanet/934ba0fabbbb707c3ffe97d71aed255.pdf

Bersia, M., Berchiolla, P., Charrier, L., Lemma, P., Borraccino, A., Nardone, P., Pierannunzio, D., Ciardullo, S., Comoretto, R. I., y Dalmaso, P. (2022). Mental Well-Being: 2010-2018 Trends among Italian Adolescents. *International journal of environmental research and public health*, 19(2), 863. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020863>

Bottaccioli, A. G., Mariani, U., Schiralli, R., Mari, M. G., Pontani, M., Bologna, M., Muzi, P., Giannoni, S. D., Ciummo, V., Necozone, S., Cofini, V., Chiariotti, L., Cuomo, M., Costabile, D., y Bottaccioli, F. (2023). Empathy at school project: Effects of didactics of emotions® on emotional competence, cortisol secretion and inflammatory profile in primary school children. A controlled longitudinal psychobiological study. *Comprehensive psychoneuroendocrinology*, 14, 100183. <https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2023.100183>

Bruni, E., Del Citto, F., Giaccone, A. R. Mariani, U., Schiralli, R. y Zoncheddu, L. (2007). *La prevenzione del disagio e delle dipendenze patologiche in età evolutiva*.

La didattica delle emozioni a scuola e in famiglia (Vol. 15). FrancoAngeli.

Dehaene, S., Pegado, F., Braga, L. W., Ventura, P., Nunes Filho, G., Jobert, A., Dehaene-Lambertz, G., Kolinsky, R., Morais, J., y Cohen, L. (2010). How learning to read changes the cortical networks for vision and language. *Science (New York, N.Y.)*, 330(6009), 1359–1364. <https://doi.org/10.1126/science.1194140>

Gigantesco, A., Minardi, V., Contoli, B., y Masocco, M. (2022). Depressive symptoms among adults in 2018-2019 and during the 2020 COVID-19 pandemic in Italy. *Journal of affective disorders*, 309, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.131>

Leger L, Young I, Blanchard C, Perry M. (2010). *Promoting health in schools: from evidence to action*. International Union for Health Promotion and education. https://www.iuhpe.org/images/PUBLICATIONS/THEMATIC/HPS/Evidence-Action_ENG.pdf

Luna, B., Ravindranath, O., Larsen, B., y Parr, A. (2022). The Brain Basis Underlying the Transition from Adolescence to Adulthood. In O. Houdé y G. Borst (Eds.), *The Cambridge Handbook of Cognitive Development* (Cambridge Handbooks in Psychology, pp. 122-138). Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108399838.008>

Mariani, U., y Schiralli, R. (2012). *Intelligenza emotiva a scuola. Percorso formativo per l'intervento con gli alunni*. Edizioni Erickson.

Martí-González, M., Barrasa, A., Belli, S., Espinel, J., Da Costa, S., y López-Granero, C. (2022). Emptiness in the study of emotions in the teaching-learning process of reading-writing during the COVID-19 pandemic. *Frontiers in psychology*, 13, 991574. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.991574>

Rosenblat, J. D., Mansur, R. B., Brietzke, E., Kennedy, S. H., Carvalho, A. F., Lee, Y., Subramaniapillai, M., Muzina, D. J.,

Dale, R., Tamura, J. K., Lui, L. M. W., Park, C., Phan, L., Tuineag, R. M., y McIntyre, R. S. (2020). Association of history of adverse childhood experiences with irritable bowel syndrome (IBS) in individuals with mood disorders. *Psychiatry research*, 288, 112967. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112967>

Sadler, K., Vizard, T., Ford, T., Goodman, A., Goodman, R. y McManus, S. (2018). *Mental Health of Children and Young People in England, 2017: Trends and characteristics*. Leeds, UK: NHS Digital. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/mental-health-of-children-and-young-people-in-england/2017/2017>

Sapolsky R. M. (2015). Stress and the brain: individual variability and the inverted-U. *Nature neuroscience*, 18(10), 1344–1346. <https://doi.org/10.1038/nn.4109>

Saulle, R., De Sario, M., Bena, A., Capra, P., Culasso, M., Davoli, M., De Lorenzo, A., Lattke, L. S., Marra, M., Mitrova, Z., Paduano, S., Rabaglietti, E., Sartini, M., y Minozzi, S. (2022). School closures and mental health, wellbeing and health behaviours among children and adolescents during the second COVID-19 wave: a systematic review of the literature. Chiusura della scuola e salute mentale, benessere e comportamenti correlati alla salute in bambini e adolescenti durante la seconda ondata di COVID-19: una revisione sistematica della letteratura. *Epidemiologia e prevenzione*, 46(5-6), 333–352. <https://doi.org/10.19191/EP22.5-6.A542.089>

Unicef. (14 de octubre de 2022). *Salute Mentale e giovani: presentati i risultati del sondaggio realizzato sulla piattaforma U-Report Italia*. Unicef per ogni bambino. <https://www.unicef.it/media/u-report-italia-risultati-sondaggio-salute-mentale/>

World Health Organization. Regional Office for Europe. (2020). Spotlight on adolescent health and well-being. Findings from the 2017/2018 Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey in Europe and Canada. International report.

Volume 2. Key data. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332104>.

Yu, J., Patel, R. A., Haynie, D. L., Vidal-Ribas, P., Govender, T., Sundaram, R., y Gilman, S. E. (2022). Adverse childhood experiences and premature mortality through mid-adulthood: A five-decade prospective study. *Lancet regional health. Americas*, 15, 100349. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100349>

Zeduri, M., Vigezzi, G. P., Carioli, G., Lugo, A., Stival, C., Amerio, A., Gorini, G., Pacifici, R., Politi, P., Gallus, S., y Odone, A. (2022). COVID-19 lockdown impact on familial relationships and mental health in a large representative sample of Italian adults. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 57(8), 1543–1555. <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02273-3>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente sus autores.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente revisión no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Esta revisión es original y en su forma actual no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

El autor de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana* y ha otorgado la autorización para realizar la presente traducción.

Contribución de los autores:

Los autores han elaborado el manuscrito y se hacen públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final

Estudiando la empatía en la escuela: resultados positivos de “Didáctica de las Emociones”[®] sobre la competencia emocional y la respuesta biológica al estrés medidos en niños de 7 años de dos escuelas italianas

Estudando a empatia na escola: resultados positivos da “Didática das Emoções”[®] sobre a competência emocional e a resposta biológica ao estresse medido em crianças de 7 anos de duas escolas italianas

Studying empathy at school: positive results of “Didactics of Emotions”[®] on emotional competence and the biological response to stress measured in 7-year-old children from two Italian schools

Anna Giulia Bottaccioli¹, Francesco Bottaccioli².

¹ Medica specialista in Medicina interna, insegna “Psicosomatica” all’Università san Raffaele di Milano e “Clinica PNEI” nella formazione post-laurea delle Università di Napoli e di Torino. Membro del Direttivo nazionale SIPNEI, Italia. Correo de contacto: annagiulia.bottaccioli@gmail.com.

² Filosofo della scienza e Psicologo neurocognitivo, insegna “Fondamenti di Psiconeuroendocrinologia” nella Formazione post-laurea di numerose Università Italiane. Fondatore e Presidente onorario SIPNEI, Italia. Correo de contacto: francesco.bottaccioli@gmail.com

Fecha de Recepción: 2023-06-30 Aceptado: 2023-07-11



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2023 *Pinelatinoamericana*

Nota del Equipo Editorial: *En el curso del corriente año los autores publicaron un artículo muy interesante y novedoso sobre mediciones de parámetros de estrés en niñas y niños de escuelas primarias italianas (Bottaccioli y col, Comprehensive Psychoneuroendocrinology, 2023). Por invitación de los Editores de Pinelatinoamericana, los autores efectúan en el presente artículo un compendio de los aspectos más relevantes de esa investigación, cuyo original en italiano también se publica en el éste número.*

Palabras Claves: estrés; didáctica de la emoción; afrontamiento cortisol; PNEI; PINE.

Palabras chave: stress; didática da emoção; coping cortisol; PNEI; PINE.

Keywords: stress; didactics of emotion; coping cortisol; PNEI; PINE.

El sufrimiento mental es un problema que aqueja incluso a los más jóvenes: una investigación reciente realizada por UNICEF (Fondo Internacional de Emergencia para la Infancia de las Naciones Unidas) sobre una población de más de 80 millones de personas de entre 10 y 19 años lo confirma: el 13 % de los encuestados vive con alguna forma de trastorno mental (Unicef, 14 de octubre de 2022). Por citar el

ejemplo de Inglaterra, país del cual se dispone de los datos más recientes, uno de cada ocho niños o niñas experimenta algún tipo de malestar psíquico en su juventud y la ansiedad o la depresión son las patologías observadas más frecuentemente (Sadler et al., 2018). El informe internacional *Health Behaviour in School-aged Children* (HBSC.), encargado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la salud, el bienestar, el entorno social y los comportamientos saludables, establece que los adolescentes mujeres y varones de entre 11 y 15 años, muestran un aumento significativo de los problemas de salud relacionados con el estrés: nerviosismo, irritabilidad e insomnio (World Health Organization, 2020).

En Italia, un cuestionario sobre la salud mental de los menores de 18 años realizado entre 2010 y 2018 confirmó la tendencia europea y estadounidense (Bersia et al., 2022). La emergencia pandémica de Covid-19, el consecuente bloqueo impuesto por las autoridades sanitarias nacionales italianas y las restricciones posteriores continuadas en el año 2021 y parte del 2022 solo han exacerbado esta situación crítica al aumentar las solicitudes de ayuda por problemas psicológicos entre jóvenes y adolescentes, muy especialmente por problemas de ansiedad, depresión y desregulación emocional (Saulle et al., 2022; Gigantesco et al., 2022; Zeduri et al., 2022), sin olvidar los cada vez más crecientes y preocupantes episodios de violencia, acoso y ciberacoso dentro y fuera de los recintos escolares (Aguzzoli et al., 2021; Leger et al., 2010).

Investigaciones cada vez más relevantes en neurociencias sumadas a los aportes fundamentales de la psicología del desarrollo muestran ahora con claridad que el inicio de la educación escolar, con el aprendizaje de la escritura y la lectura, representa una fase excepcional del desarrollo cerebral no sólo en lo que se refiere a las capacidades cognitivas, sino también, y sobre todo, emocionales y relacionales (Dehaene et al., 2010; Martí-González et al., 2022). A menudo, las frecuentes “vulnerabilidades” de los adolescentes que pueden conducir a psicopatologías, riesgos de suicidio o la adicción a drogas, tienen sus raíces en experiencias negativas o traumáticas experimentadas en la infancia (Luna et al., 2022). Un evento estresante sufrido muy tempranamente en la vida tiene la potencialidad de alterar el normal crecimiento y desarrollo de los circuitos cerebrales, aumentando el riesgo de problemas de salud física o mental en la adolescencia o incluso en la edad adulta (Rosenblat et al., 2020; Yu et al., 2022).

El cortisol, la principal hormona del estrés, puede afectar el crecimiento y el funcionamiento de áreas específicas del cerebro, como el hipocampo, que es esencial para la memoria y las funciones cognitivas (Sapolsky, 2015). Si bien la escuela es el ámbito natural más evidente para iniciar acciones concretas encaminadas a proteger la salud mental de los jóvenes, a menudo existen numerosos obstáculos que superar, como ser: la edad cada vez más precoz de aparición de signos de malestares psicoemocionales, las deficiencias estructurales y organizativas de la escuela (y aquí obviamente los autores se refieren principalmente a la realidad italiana), la falta de preparación de los maestros para tratar con eficacia los comportamientos, a veces excesivos y las consecuencias impredecibles de los niños y jóvenes de ambos sexos. Si bien existen algunas experiencias internacionales de programas de prevención y promoción de la salud mental para adolescentes, existe poca experiencia en el campo italiano, e internacional, sobre metodologías de enseñanza dirigidas a niños menores de diez

años. Además, los programas a menudo son administrados por personal no docente, ajeno a la escuela, sin afectar sustancialmente el programa educativo.

En este respecto, la experiencia de “Didáctica de las Emociones”®, concebida por las psicólogas Rosanna Schiralli y Ulisse Mariani, es un proyecto que nació en Italia hace unas décadas (Bruni et al., 2007; Mariani et al., 2012) y ha reunido varias experiencias de considerable eficacia y alta reproducibilidad tanto en la escuela italiana como en otras en el extranjero, estando dicho proyecto dirigido principalmente a docentes directamente involucrados en la enseñanza y en la gestión de clases.

En Viterbo (localidad italiana de la región del Lacio) y su provincia, un total de 81 niños y niñas de entre 6 y 8 años, alumnos de cursadas de escuelas primarias, participaron en un estudio experimental controlado, que tenía como objetivo comprobar si este método de enseñanza alternativo basado sobre el propio reconocimiento y regulación de las emociones y la enseñanza de la empatía, la cooperación y las prácticas de afrontamiento en situaciones potencialmente estresantes podría tener efectos beneficiosos tangibles en la salud de los niños y niñas, tanto en términos de mejorar el clima escolar como en los cambios más estructurados de carácter psicobiológico, medibles y observables según el método científico. El estudio (Bottaccioli et al., 2023) implicó cinco cursos (cursadas) divididas en un grupo experimental (32 sujetos), un grupo avanzado (19 sujetos), que ya habían seguido todo el curso anterior de la Didáctica de las Emociones® y que estaban a punto de continuar por segundo año dicho programa y un grupo control (30 sujetos). Niñas y niños fueron seguidos durante un año escolar y se les administró un par de pruebas psicológicas destinadas a evaluar la competencia emocional: prueba de habilidades emocionales (*Emotional Abilities test*) y las estrategias de manejo del estrés de la vida real (prueba proyectiva denominada "una persona bajo la lluvia") que se administraron al principio y al final del año escolar, junto con una evaluación de la secreción de cortisol salival (la hormona del estrés) en muestras recolectadas temprano en la mañana, nuevamente al principio y al final del año lectivo. El análisis de los resultados no fue nada sorprendente: el grupo experimental de niños que, además de haber adquirido habilidades escolares normales, habían ganado también habilidades de regulación emocional a través de Didáctica de las Emociones®, mostraron puntuaciones de estrés más bajas y una mejor capacidad para regular sus emociones, sus estados emocionales y menor tensión emocional así como mayor capacidad de empatía. Además de obtener puntuaciones bajas en las pruebas psicológicas evaluadoras del estrés, los niños del grupo experimental y del grupo avanzado también registraron una reducción significativa en los niveles de cortisol matutino, la fase del día en la que se registra el nivel más alto de esta hormona. A pesar de lo reducido de la muestra, y aunque se trata de un estudio piloto que requerirá posteriores confirmaciones, el proyecto Didáctica de las Emociones® se ha revelado como un método no solo educativamente válido, sino también científicamente interesante por su capacidad de regular las emociones más profundas, a niveles de los mecanismos psicobiológicos que gobiernan la respuesta al estrés.

El objetivo de la próxima investigación será confirmar no solo la validez y eficacia del método® incluso con una muestra numéricamente superior, sino también investigar eventuales modificaciones en la expresión de genes esenciales

para la respuesta al estrés, medibles con análisis refinados de tipo epigenético, que hoy están disponibles para el profesional que practica el enfoque PNEI/PINE.

Bibliografía

- Aguzzoli, C., De Santi, A. y Geraci A. (2021) Benessere e gestione dello stress secondo il modello biopsicosociale: focus su scuola, università e sanità, *Istituto Superiore di Sanità, Roma. Rapporti ISTISAN* 21/4. https://assets.univadis.com/content_media/prod/guidelines_it_vdanet/934ba0fabbbb707c3ffe97d71aed255.pdf
- Bersia, M., Berchiolla, P., Charrier, L., Lemma, P., Borraccino, A., Nardone, P., Pierannunzio, D., Ciardullo, S., Comoretto, R. I., y Dalmasso, P. (2022). Mental Well-Being: 2010-2018 Trends among Italian Adolescents. *International journal of environmental research and public health*, 19(2), 863. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020863>
- Bottaccioli, A. G., Mariani, U., Schiralli, R., Mari, M. G., Pontani, M., Bologna, M., Muzi, P., Giannoni, S. D., Ciummo, V., Necozone, S., Cofini, V., Chiariotti, L., Cuomo, M., Costabile, D., y Bottaccioli, F. (2023). Empathy at school project: Effects of didactics of emotions® on emotional competence, cortisol secretion and inflammatory profile in primary school children. A controlled longitudinal psychobiological study. *Comprehensive psychoneuroendocrinology*, 14, 100183. <https://doi.org/10.1016/j.cpneec.2023.100183>
- Bruni, E., Del Citto, F., Giaccone, A. R. Mariani, U., Schiralli, R. y Zoncheddu, L. (2007). *La prevenzione del disagio e delle dipendenze patologiche in età evolutiva. La didattica delle emozioni a scuola e in famiglia* (Vol. 15). FrancoAngeli.
- Dehaene, S., Pegado, F., Braga, L. W., Ventura, P., Nunes Filho, G., Jobert, A., Dehaene-Lambertz, G., Kolinsky, R., Morais, J., y Cohen, L. (2010). How learning to read changes the cortical networks for vision and language. *Science (New York, N.Y.)*, 330(6009), 1359–1364. <https://doi.org/10.1126/science.1194140>
- Gigantesco, A., Minardi, V., Contoli, B., y Masocco, M. (2022). Depressive symptoms among adults in 2018-2019 and during the 2020 COVID-19 pandemic in Italy. *Journal of affective disorders*, 309, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.131>
- Leger L, Young I, Blanchard C, Perry M. (2010). *Promoting health in schools: from evidence to action*. International Union for Health Promotion and education. https://www.iuhpe.org/images/PUBLICATIONS/THEMATIC/HPS/Evidence-Action_ENG.pdf
- Luna, B., Ravindranath, O., Larsen, B., y Parr, A. (2022). The Brain Basis Underlying the Transition from Adolescence to Adulthood. In O. Houdé y G. Borst (Eds.), *The Cambridge Handbook of Cognitive Development* (Cambridge Handbooks in Psychology, pp. 122-138). Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108399838.008>
- Mariani, U., y Schiralli, R. (2012). *Intelligenza emotiva a scuola. Percorso formativo per l'intervento con gli alunni*. Edizioni Erickson.
- Martí-González, M., Barrasa, A., Belli, S., Espinel, J., Da Costa, S., y López-Granero, C. (2022). Emptiness in the study of emotions in the teaching-learning process of reading-writing during the COVID-19 pandemic. *Frontiers in psychology*, 13, 991574. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.991574>
- Rosenblat, J. D., Mansur, R. B., Brietzke, E., Kennedy, S. H., Carvalho, A. F., Lee, Y., Subramaniapillai, M., Muzina, D. J., Dale, R., Tamura, J. K., Lui, L. M. W., Park, C., Phan, L., Tuineag, R. M., y McIntyre, R. S. (2020). Association of history of adverse childhood experiences with irritable bowel syndrome (IBS) in individuals with mood disorders.

Psychiatry research, 288, 112967.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112967>

Sadler, K., Vizard, T., Ford, T., Goodman, A., Goodman, R. y McManus, S. (2018). *Mental Health of Children and Young People in England, 2017: Trends and characteristics*. Leeds, UK: NHS Digital.
<https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/mental-health-of-children-and-young-people-in-england/2017/2017>

Sapolsky R. M. (2015). Stress and the brain: individual variability and the inverted-U. *Nature neuroscience*, 18(10), 1344–1346.
<https://doi.org/10.1038/nn.4109>

Saulle, R., De Sario, M., Bena, A., Capra, P., Culasso, M., Davoli, M., De Lorenzo, A., Lattke, L. S., Marra, M., Mitrova, Z., Paduano, S., Rabaglietti, E., Sartini, M., y Minozzi, S. (2022). School closures and mental health, wellbeing and health behaviours among children and adolescents during the second COVID-19 wave: a systematic review of the literature. Chiusura della scuola e salute mentale, benessere e comportamenti correlati alla salute in bambini e adolescenti durante la seconda ondata di COVID-19: una revisione sistematica della letteratura. *Epidemiologia e prevenzione*, 46(5-6), 333–352.
<https://doi.org/10.19191/EP22.5-6.A542.089>

Unicef. (14 de octubre de 2022). *Salute Mentale e giovani: presentati i risultati del sondaggio realizzato sulla piattaforma U-Report Italia*. Unicef per ogni bambino.
<https://www.unicef.it/media/u-report-italia-risultati-sondaggio-salute-mentale/>

World Health Organization. Regional Office for Europe. (2020). Spotlight on adolescent health and well-being. Findings from the 2017/2018 Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey in Europe and Canada. International report. Volume 2. Key data. World Health Organization. Regional Office for Europe.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332104>.

Yu, J., Patel, R. A., Haynie, D. L., Vidal-Ribas, P., Govender, T., Sundaram, R., y Gilman, S. E. (2022). Adverse childhood experiences and premature mortality through mid-adulthood: A five-decade prospective study. *Lancet regional health. Americas*, 15, 100349.
<https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100349>

Zeduri, M., Vigezzi, G. P., Carioli, G., Lugo, A., Stival, C., Amerio, A., Gorini, G., Pacifici, R., Politi, P., Gallus, S., y Odone, A. (2022). COVID-19 lockdown impact on familial relationships and mental health in a large representative sample of Italian adults. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 57(8), 1543–1555.
<https://doi.org/10.1007/s00127-022-02273-3>

Agradecimientos:

Al Dr. Martín Eynard por la revisión crítica de la traducción del texto en italiano al español

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente sus autores.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente revisión no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Ambos compendios ampliados de la versión publicada en *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*, 2023 tanto en italiano como en la traducción al español son originales y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana* y han otorgado la autorización para realizar la presente traducción.

Contribución de los autores:

Los autores han elaborado el manuscrito y se hacen públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.