



Revista de divulgación científica en
Psicoimmunoneuroendocrinología

Publicación oficial de la

**ASOCIACIÓN DE MEDICINA DEL ESTRÉS Y
PSICOINMUNONEUROENDOCRINOLOGÍA**

Editoriales

Pablo R. Cólica, Aldo Renato Eynard (Córdoba, Argentina)

Presentación de *Pinelatinoamericana*, coincidente con su segundo cumpleaños, en "PNEI Review" la prestigiosa publicación europea en PINE/PNEI

Caso Clínico

Enrique Orschanski (Córdoba, Argentina)

"Síndrome de Alicia en el país de las maravillas" asociado a infección respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae* en un niño de 8 años

Revisiones breves

Ernestina Guadalupe Serrano Miranda (Ciudad de México, México)

Los polifenoles y su efecto terapéutico desde la Psiconeuroinmunoendocrinología

Azucena Rodríguez-Flores, Vicente Sandoval Herrera (Ciudad de México, México)

Efectos biológicos de los azúcares libres en la salud

Monografías

Orietta Mariana Sferco (Córdoba, Argentina)

Relevancia de la contención del estrés por el psico terapeuta PINE/PNIE antes, durante y después de craneotomías con paciente despierto

Analía Soledad Castro (El Bolsón, Río Negro, Argentina)

Rhodiola rosea: una opción fitoterapéutica para el manejo del estrés prolongado

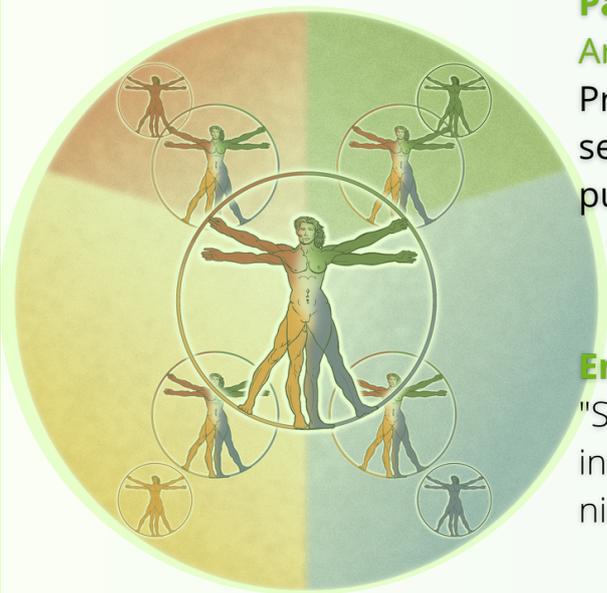


Tabla de contenidos

Vol. 3 Núm. 3 (2023)

Editoriales

Pablo R. Cólica, Aldo Renato Eynard (Córdoba, Argentina)

Presentación de *Pinelatinoamericana*, coincidente con su segundo cumpleaños, en "PNEI Review" la prestigiosa publicación europea en PINE/PNEI

190-194

Caso Clínico

Enrique Orschanski (Córdoba, Argentina)

"Síndrome de Alicia en el país de las maravillas" asociado a infección respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae* en un niño de 8 años

195-202

Revisiones breves

Ernestina Guadalupe Serrano Miranda (Ciudad de México, México)

Los polifenoles y su efecto terapéutico desde la Psiconeuroinmunoendocrinología

203-216

Azucena Rodríguez-Flores, Vicente Sandoval Herrera (Ciudad de México, México)

Efectos biológicos de los azúcares libres en la salud

217-233

Tabla de contenidos

Vol. 3 Núm. 2 (2023)

Monografías

Orietta Mariana Sferco (Córdoba, Argentina)

Relevancia de la contención del estrés por el psico terapeuta PINE/PNIE antes, durante y después de craneotomías con paciente despierto_

234-241

Analía Soledad Castro (El Bolsón, Río Negro Argentina)

Rhodiola rosea: una opción fitoterapéutica para el manejo del estrés prolongado

242-235

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 María 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

Presentación de *Pinelatioamericana*, coincidente con su segundo cumpleaños, en “PNEI Review” la prestigiosa publicación europea en PINE/PNEI

Apresentação da *Pinelatioamericana*, coincidindo com o seu segundo aniversário, na “PNEI Review”, a prestigiada publicação europeia do PINE/PNEI

Introduction of *Pinelatioamericana*, coinciding with its second birthday, in “PNEI Review”, the prestigious European journal in PINE/PNEI

Pablo R. Cólica¹ y Aldo Renato Eynard².

¹ Director de *Pinelatioamericana*.

Médico Esp. Internista. Esp. en Medicina del Estrés y Experto en PNIE.

Miembro Honorario de la Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología. (FLAPNIE).

Director de cursos de Postgrado en Medicina del Estrés, Ciencias del Comportamiento y PINE Clínica. Universidad Nacional de Córdoba.

Presidente Honorario de AME PINE.

² Editor en Jefe de *Pinelatioamericana*

Médico, Magister, Doctor en Medicina.

Profesor Emérito, Universidad Nacional de Córdoba (Córdoba, Argentina)

Instituto de Biología Celular, Campus, 5000 Córdoba, Argentina

Correo de contacto: aeynard.pinelatioamericana@gmail.com

Fecha de Recepción: 2023-12-13



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

© 2023 *Pinelatioamericana*

Es un gran placer y alto honor para el Equipo Editorial poner en conocimiento de los lectores y colaboradores hispanoamericanos de *Pinelatioamericana* la noticia de la existencia de nuestra revista, comunicado recientemente en la prestigiosa revista hermana italiana, **PNEI Review** (número 2, 2023). Coincide la buena nueva con este número y sus dos años de publicación regular e ininterrumpida, gracias al entusiasmo creciente de todas y todos los colegas que realizan su práctica profesional y de investigación en el marco PINE/PNEI.

La nota de presentación en idioma italiano se puede leer [aquí](#). Es importante señalar que **PNEI Review** es el órgano oficial de la Sociedad Italiana de Psiconeuroendocrinoinmunología (SIPNEI), una asociación científica interprofesional europea que promueve el estudio y el cuidado del ser humano en su conjunto (Figuras 1 y 2). El objetivo de dicha revista es apoyar la unidad del conocimiento sobre el ser humano superando las barreras que separan las diferentes disciplinas (<https://www.francoangeli.it/RIVISTE/sommario.aspx?IDRivista=189>). El programa interdisciplinario de **PNEI REVIEW** se implementa aceptando artículos que explican e investigan el funcionamiento del cuerpo humano tanto en la salud como en

la enfermedad. Se da especial énfasis a las relaciones bidireccionales entre la psique y los sistemas biológicos dentro del contexto social y ambiental. Junto con este programa científico, **PNEI REVIEW** también ofrece artículos y reseñas principalmente centrados en aspectos clínicos y terapéuticos, con especial atención a los nuevos modelos de prevención y atención integral de la salud humana. Los idiomas de los artículos que acepta y publica son italiano e inglés, asegurando así un amplio abanico de lectores y colaboradores a nivel mundial. Cada número contiene una monografía, en una temática decidida por su Junta Editorial, y los restantes artículos son sometidos al proceso de revisión por pares anónimos.



Figura N° 1. Portada de la revista PNEI Review 2023 (2)

Direttore:
Francesco Bottaccioli

Editor Assistant:
Marco Chiera

Comitato di Redazione:
Maturo Bologna (Presidente SIPNEI, Università dell'Aquila)
Raffaella Cardone (Direttivo nazionale SIPNEI)
Hernán Cerna (Isora Neurociencia, Madrid, Spagna)
Aldo R. Eynard (Università di Córdoba, Argentina)
David Lazzari (Presidente Ordine nazionale Psicologi)
Irene Leo (Università di Padova)
Eleonora Lombardi Mistura (Direttivo nazionale SIPNEI)
Ketti Mazzocco (Università di Milano)
Andrea Minelli (Università di Urbino)
Fabio Sinibaldi (Direttivo nazionale SIPNEI)

La rivista è indicizzata su:
Catalogo italiano dei periodici/Acnp, Ebsco Discovery Service, Google Scholar, ProQuest Summon

AMMINISTRAZIONE, DISTRIBUZIONE, ABBONAMENTI: viale Monza, 106, 20127 Milano
tel. 02.2837141, fax abbonamenti 02.26141958, e-mail: riviste@francoangeli.it

ABBONAMENTI: per conoscere il canone d'abbonamento corrente, consultare il nostro sito (www.francoangeli.it), cliccando sul bottone «Riviste», oppure telefonare al nostro Ufficio Riviste (02.2837141) o, ancora, inviare una e-mail (riviste@francoangeli.it) indicando chiaramente il nome della rivista. Il pagamento potrà essere effettuato tramite assegno bancario, bonifico bancario, versamento su conto corrente, o con carta di credito.
L'abbonamento verrà attivato non appena giunta la notifica dell'avvenuto pagamento del canone.

Autorizzazione del Tribunale di Roma n. 179 del 26/9/2016 - Semestrale - Direttore responsabile: Francesco Bottaccioli - Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale - Aut. MBPA/LO-NO/A/P/2018-ART.1 COMMA 1-LO/MI - Copyright © 2023 by FrancoAngeli s.r.l. - Stampa: GECA SRL, Via Monferrato 54, 20098 San Giuliano Milanese (MI).

L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sui diritti d'autore. Sono vietate e sanzionate (se non espressamente autorizzate) la riproduzione in ogni modo e forma (comprese le fotocopie, la scansione, la memorizzazione elettronica) e la comunicazione (ivi inclusi a titolo esemplificativo ma non esaustivo: la distribuzione, l'adattamento, la traduzione e la rielaborazione, anche a mezzo di canali digitali interattivi e con qualsiasi modalità attualmente nota od in futuro sviluppata). Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale, possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali (www.clearedi.org), e-mail autorizzazioni@clearedi.org.

In caso di copia digitale, l'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito www.francoangeli.it.

Il semestre 2023 - Finito di stampare nell'ottobre 2023

Figura N° 2. Comité editorial de la revista PNEI Review

En recíproco reconocimiento, y con los augurios para que alcance amplia aceptación, se pone en conocimiento de los lectores de *Pinelatinoamericana* que el libro de los destacados autores e investigadores Francesco Bottaccioli y Anna Giulia Bottaccioli, acaba de publicarse en su versión en español (“Epigenética y Psico Neuroendócrino Inmunología”, 2da Edición, EDRA, 2023), *cover* de cuya Tapa se acompaña (figura 3).

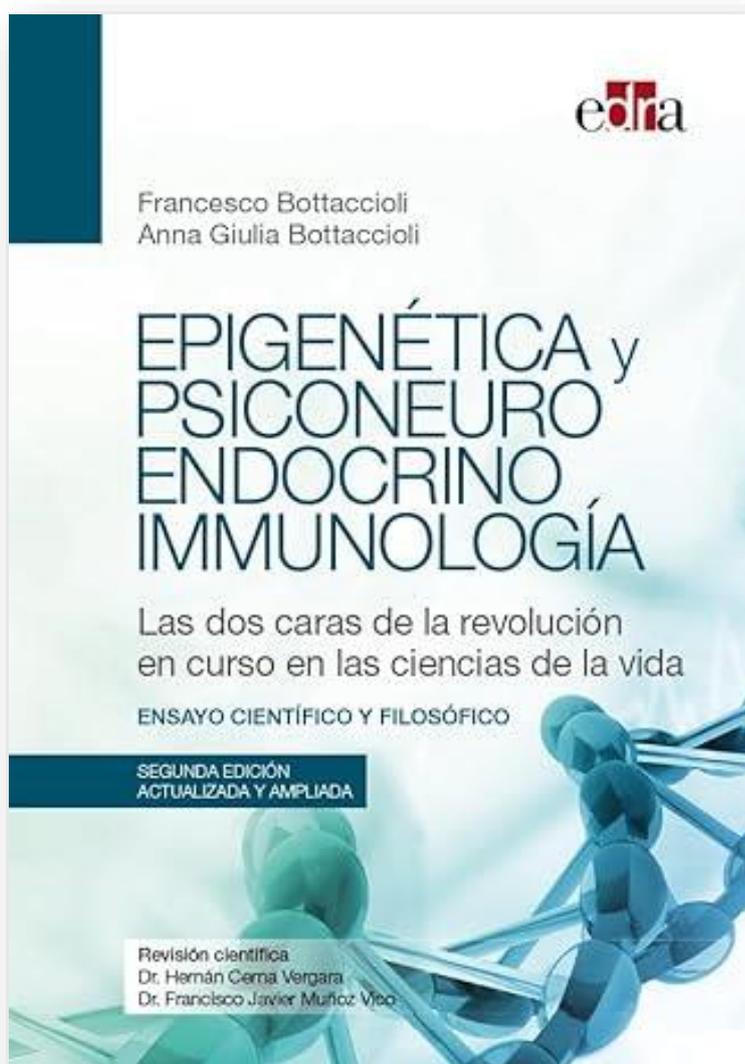


Figura N° 3. Tapa de “Epigenética y Psico Neuroendócrino Inmunología”, 2da Edición, EDRA, 2023.

Pinelatinoamericana, con el presente número 3 del volumen 3, ha publicado hasta ahora un total siete números desde su nacimiento, conteniendo cada uno no menos de cinco artículos originales, en las diversas variedades como ser: Editoriales, de Divulgación, Casos Clínicos, Revisiones breves, Monografías y Comentarios de Artículos. Sus autores provienen de diversos países hispanoamericanos (Argentina, Chile, Colombia, Venezuela, Uruguay, México, Estados Unidos, India, España e Italia). El crecimiento en el número de sesiones a lo largo de los meses transcurridos desde el 16 de Mayo 2023 hasta el momento de redactar esta Editorial, que son más de 3900, según Google Analytics 4 (<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/estadisticas>) indica objetivamente el impacto creciente de *Pinelatinoamericana* y muestra que se ha constituido en un medio eficaz de comunicación de las experiencia profesionales y de investigación de los colegas que realizan su práctica en el encuadre PINE/PNEI. Es a su vez, un

necesario estímulo para continuar con entusiasmo la labor del Equipo Editorial, aliento y apoyo cuyos Miembros agradecen profundamente y expresan en esta ocasión sus más vivos deseos de Paz y Salud para el próximo año 2024.

“Síndrome de Alicia en el país de las maravillas” asociado a infección respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae* en un niño de 8 años

“Síndrome de Alice no País das Maravilhas” associada a infecção respiratória por Mycoplasma pneumoniae em criança de 8 anos

“Síndrome de Alice no País das Maravilhas” associada a infecção respiratória por Mycoplasma pneumoniae em criança de 8 anos

Enrique Orschanski¹.

¹ Universidad Nacional del Córdoba. Córdoba, Argentina.

Doctor en Medicina, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Correo de contacto: orschanski@gmail.com

Fecha de Recepción: 2023-11-06 Aceptado: 2023-12-07



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

© 2023 Pinelatinoamericana

Resumen:

Se presenta la evolución favorable de un niño de 8 años con infección respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae* cuya expresión sintomática estuvo caracterizada por distorsiones de la percepción visual del esquema corporal (propio y ajeno) y de objetos del entorno en ciclos breves y con plena consciencia de la realidad de las mismas. Se analiza el Síndrome de Alicia en el País de las Maravillas y sus probables causas como situación infrecuente en la infancia en el contexto PINE.

Palabras Claves: pediatría; infecciones respiratorias; distorsiones sensoriales.

Resumo:

É apresentada a evolução favorável de um menino de 8 anos com infecção respiratória por *Mycoplasma pneumoniae*, cuja expressão sintomática foi caracterizada por distorções da percepção visual do esquema corporal (próprio e estranho) e de objetos do ambiente em ciclos curtos e com plena consciência da realidade deles. A Síndrome de Alice no País das Maravilhas e suas prováveis causas são analisadas como uma situação incomum na infância no contexto PINE.

Palabras chave: pediatria; infecções respiratórias; distorções sensoriais

Abstract:

The favorable evolution of an 8-year-old boy with respiratory infection by *Mycoplasma pneumoniae* is presented, whose symptomatic expression was characterized by distortions of the visual perception of the body schema (own and foreign) and of objects in the environment in short cycles and with full awareness of the reality of them. Alice in Wonderland Syndrome and its probable causes are analyzed as an uncommon situation in childhood in the PINE context.

Keywords: pediatrics; respiratory infections; sensory distortions

Introducción

El Síndrome de Alicia en el País de las Maravillas (SAPM) es una condición clínica de aparición excepcional, caracterizada por distorsiones de la percepción visual, del esquema corporal (propio y ajeno), del sentido del tiempo y otras anomalías sensoriales.

Un niño de 8 años y dos meses de edad fue asistido en consulta pediátrica ambulatoria por la súbita aparición de trastornos episódicos en la percepción del tamaño de objetos y de partes del cuerpo -propio y de otras personas- tres semanas antes de dicho encuentro.

Las -hasta entonces- consideradas alucinaciones eran transitorias, breves (entre 30 y 60 segundos) y ocurrían con plena lucidez del paciente, quien recordaba y relataba con exactitud las circunstancias como irreales sin mayor componente emocional.

Dada la infrecuente posibilidad diagnóstica de síndromes de rara aparición en la infancia se plantea ensanchar el espectro de probabilidades a partir del paradigma PINE y de la Pediatría Ampliada, destacando el enfoque médico dirigido al análisis diferencial de patologías con síntomas similares y/o confirmar SAPM.

Material y métodos

De acuerdo al testimonio recogido en la anamnesis -directa con el paciente e indirecta con sus padres- el niño no registraba historia de cefalea, migraña, traumatismos de cráneo, convulsiones u otra alteración de origen neurológico. Tampoco, de haber consumido alimentos infrecuentes para su dieta cotidiana ni productos exóticos, ni haber recibido medicamentos con componentes excitatorios o alucinatorios.

Los progenitores referían como antecedente cercano un episodio febril con congestión de vías aéreas superiores ocurrido antes de la aparición de los síntomas distorsivos, que se resolvió favorablemente en 48 horas con la administración de ibuprofeno (antifebril) y levocetirizina (antialérgico), ambos administrados por vía oral y a dosis habituales.

Superado aquel cuadro, y ya sin fiebre, el niño identifica con certeza el primer episodio de percepción visual alterada. Se encontraba durmiendo y al despertar describió que “sus manos parecían encogerse hasta parecer manos de un bebé”. Contó también que “sentía que sus dedos se afinaban y que parecían ramas o huesos” y que sentía *pinchazos* en las mismas; todo lo cual revirtió en un breve tiempo no determinado. Cuatro días después manifestó fuerte dolor abdominal seguido de un nuevo episodio alucinatorio de aproximadamente 50 a 60 segundos. A partir de ese evento los episodios se repitieron, en especial en momentos de mayor cansancio o de adormecimiento en momentos de siesta y a la noche.

De acuerdo a los padres, los episodios duraban entre 30 y 60 segundos, descritos así: “Los objetos parecían alejarse, agrandarse o achicarse en diferentes ocasiones: una cortina, una ventana, el techo, los muebles”. En otros, el niño sentía que “él mismo o sus manos se encogían”, “veía a los padres con cabeza chiquita o muy grande, o un brazo muy grande”. Durante el período no recibía medicación alguna. La frecuencia alucinatoria aumentó de 2 a 3 episodios diarios a 4 a 5, por lo que se decidió que fuera evaluado por médico especialista en Neurología infantil. Dicho examen, que incluyó la realización de un electroencefalograma computadorizado prolongado en reposo -en vigilia y dormido, fue informado normal.

Habiendo cumplido tres semanas de alucinaciones episódicas, la familia realiza la consulta citada, con especialista en clínica pediátrica. El examen físico de aquel momento mostraba a un niño lúcido, con temperatura corporal normal, sin déficit motrices ni sensitivos, con buena ubicación en tiempo y espacio, y que respondía certeramente a las preguntas planteadas. Experimentaba moderado compromiso respiratorio de vías aéreas bajas expresado por tos seca, leve disnea, tiraje subcostal y espiración sibilante bilateral. En coincidencia con estos hallazgos físicos, la radiografía de tórax confirmó la presencia de neumonía atípica, por lo que inició tratamiento con claritromicina en jarabe (dosis de 15mg por kilo de peso, en dos dosis diarias) más salbutamol aerosolizado.

Sin requisitos de internación hospitalaria, el paciente fue derivado a su domicilio bajo estricto cuidado parental.

Durante el primer día de tratamiento el niño registró el episodio alucinatorio más prologado, estimado en aproximadamente cinco minutos.

Según avanzaba el tratamiento antibiótico se redujo la frecuencia de percepciones anómalas, para cesar completamente a los 8 días. Se estima que los episodios habían ocurrido en un período de cuatro semanas en total.

Resultados

La recuperación clínica de los síntomas respiratorios fue completa una vez finalizado el tratamiento con antibiótico. El niño no experimentó otros episodios sensoriales distorsivos.

Los estudios de laboratorio iniciales demostraron valores bioquímicos normales para la edad y condición ponderal. Hemograma sin alteraciones evidentes ni esclarecedoras del origen infeccioso, indicadores del medio interno normales, glucemia normal, indicadores de función hepática y renal normales. No se repitieron estudios neurológicos de imagen ni electroencefalografía debido a la evolución favorable.

Desde el punto de vista serológico fueron estudiados los indicadores más frecuentes asociados a SAPM. Los anticuerpos para diagnóstico de Epstein Barr, Adenovirus y *Chlamydia pneumoniae* fueron negativos, mientras que, a través de técnicas de enzoinmunoanálisis (EIA), para *Mycoplasma pneumoniae* los valores de IgM fueron negativos y de IgG, positivos 1/250.

El control realizado a 30 días del primero, con el niño sin síntomas de ningún tipo, mostró que el valor de IgG *Mycoplasma pneumoniae* se había incrementado a 1/512.

Transcurrido un año desde el inicio de los episodios de percepción alterada, el niño muestra buen crecimiento general, su examen clínico y neurológico son acordes a su edad, y no ha repetido síntomas similares a los descriptos.

Discusión

El SAPM fue descrito por primera vez en 1952 por Caro W. Lippman (Lippman, 1952) en personas con migraña, aunque fue su colega John Todd (Todd, 1955), quien eligió el peculiar nombre para agrupar las alteraciones de la percepción (visual, del sentido del tiempo y del tacto) en varios de sus pacientes con migraña y sin trastornos físicos o mentales que también pudieran originar síntomas similares. Todd asociaba aquellos trastornos con la migraña severa padecida por el escritor Lewis Carrol, autor de la famosa novela “Las Aventuras de Alicia en el país de las maravillas”, y postulaba que su experiencia alucinatoria había sido trasladada al relato.

El síndrome se caracteriza por tres aspectos básicos: a) es una condición aguda y episódica (no se han publicado casos con evolución crónica), b) la persona que lo experimenta es capaz de reconocer su distorsión perceptiva, y c) no existe tratamiento específico, más allá del prescripto para enfermedades potencialmente asociadas o disparadoras de los síntomas. La rareza de aparición es aún mayor en niños que en adultos, y se desconoce la edad mínima en la que puede ocurrir el síndrome, ya que su identificación depende estrechamente del testimonio de las personas afectadas, lo que excluye a infantes que no pueden ni saben transmitir sus distorsiones perceptivas.

Cuando el paciente con SAPM es un adulto, la principal sospecha etiológica es neurológica. Entre niños y jóvenes, en cambio, la mayoría de las publicaciones lo asocian con factores infecciosos. (Liu et al., 2014; Chan y Lerner, 2020). De acuerdo a los reportes disponibles, los factores desencadenantes del SAPM son diversos, lo que conduce a suponer que las manifestaciones en los niños podrían ser expresiones comunes causadas por un grupo heterogéneo de enfermedades.

En una serie de 48 pacientes pediátricos (edad promedio 8,1 años) con diagnóstico clínico de SAPM los síntomas más frecuentes fueron micropsia (69%), teleopsia (50%) y macropsia (25%) (Weidenfeld y Borusiak, 2011). Los cambios perceptivos son reconocidos en conjunto como metamorfopsias o alucinaciones Lilliputianas, ya que los objetos o cuerpos aparecen tanto de mayor o menor tamaño que en la realidad. En aquellos pacientes en los que se pudo realizar resonancia magnética nuclear y electroencefalografía no se encontraron anormalidades. Se determinó etiología infecciosa en el 33% de los pacientes; 9% estuvo asociado a migraña y 6% a trauma cefálico. En el 52% restante no se identificó la causa (Weidenfeld y Borusiak, 2011). Otra publicación en la que se efectuó un control prospectivo de 9 niños de entre 6 y 11 años de edad durante de 4,6 años se verificó

la remisión de los síntomas específicos en todos los pacientes, entre 4 y 10 semanas. Dos pacientes recurrieron en distorsiones visuales breves y aisladas luego de un período de latencia de 1 y 3 años respectivamente. En sólo un caso, el padre de uno de los niños afirmó haber experimentado síntomas similares en su infancia. (Lanska y Lanska, 2013).

Existe consenso en que la mayoría de los casos de SAPM en niños es de origen desconocido, y en segundo lugar figuran las causas infecciosas como encefalomiелitis aguda (Bitnun et al., 2001; Bitnun et al., 2003), Enfermedad de Lyme (Binalsheikh et al., 2012), Mononucleosis infecciosa (Piessens et al., 2011), H1N-Influenza (Nakaya et al., 2011; Kuo et al., 2012).

Hasta el momento de la presente publicación, existía sólo un reporte previo de SAPM infantil asociado a *M. pneumoniae* en 2016 (Omata et al., 2016). Otros autores vinculan a la epilepsia post encefalítica por *M. pneumoniae* como otra vía de activación del síndrome (Lin, et al., 2011).

La especie bacteriana *Mycoplasma pneumoniae* es un patógeno exclusivamente humano, causante del 10 al 30% de las neumonías adquiridas en la comunidad. De acuerdo a su presentación clínico-radiológica se las denomina **neumonía atípica primaria**. Al ser una bacteria sin pared celular, *M. pneumoniae* no responde al tratamiento con antibióticos betalactámicos, pero sí a macrólidos.

Es frecuente que durante los primeros tres años de la vida se produzca una primoinfección por *M. pneumoniae* debido a la alta circulación entre niños escolarizados. La presentación clínica habitual se caracteriza por odinofagia, fiebre baja y tos persistente, síntomas que son lentamente progresivos; los vómitos y la diarrea pueden afectar hasta el 20% de los pacientes, mientras que en el examen físico destacan la auscultación de sonidos crepitantes (40 a 73%) y de sibilancias (53%) (Inostroza y Pinto, 2017).

El primer contacto huésped-agente genera una respuesta inmunitaria específica mediada por anticuerpos, con un incremento de inmunoglobulina M (IgM) durante la primera semana posterior a la infección, seguido por el aumento de inmunoglobulina G (IgG). En reinfecciones ocurridas a edades mayores (más de 6 años y en adultos), la respuesta serológica inmediata es mediada por IgG, perdiendo entonces valor diagnóstico la determinación de IgM. Más aún, la seroconversión o el incremento del título de IgG a lo largo del proceso que incluye tratamiento y recuperación confirmaría el origen etiológico de la enfermedad. (Matas Andreu et al., 2006).

Conclusiones

Desde el punto de vista de la Pediatría Ampliada y en el marco epistémico de PINE, este caso ofrece la posibilidad de expandir el espectro de consideraciones diagnósticas al momento del iniciar el proceso de estudio y evaluación de un paciente infantil, así como de evaluar posibilidades terapéuticas acordes a la diversidad de causas asociadas (Orschanski, 2021; Russo, 2023)

En el caso presentado, fue indispensable contar con los datos clínicos aportados directamente por el niño - confirmados de modo indirecto por los progenitores-, el examen clínico (físico, radiográfico y bioquímico), la respuesta favorable al tratamiento específico y el control posterior a fin de establecer un diagnóstico infrecuente.

Se plantea así un nuevo caso de SAPM infantil asociado a infección respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae*.

Bibliografía

- Binalsheikh, I. M., Griesemer, D., Wang, S. y Alvarez-Altalef, R. (2012). Lyme neuroborreliosis presenting as Alice in Wonderland syndrome. *Pediatric neurology*, 46(3), 185–186. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.01.001>
- Bitnun, A., Allen, U., Heurter, H., King, S. M., Opavsky, M. A., Ford-Jones, E. L., Matlow, A., Kitai, I., Tellier, R., Richardson, S., Manson, D., Babyn, P., Read, S. y Other Members of the Hospital for Sick Children SARS Investigation Team (2003). Children hospitalized with severe acute respiratory syndrome-related illness in Toronto. *Pediatrics*, 112(4), e261. <https://doi.org/10.1542/peds.112.4.e261>
- Bitnun, A., Ford-Jones, E. L., Petric, M., MacGregor, D., Heurter, H., Nelson, S., Johnson, G. y Richardson, S. (2001). Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 32(12), 1674–1684. <https://doi.org/10.1086/320748>
- Chan, A. y Lerner, C. (2020). Strange Visual Disturbances in an 8-year old Boy. *Pediatrics in review*, 41(10), 549–550. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0193>
- Inostroza E. y Pinto R. (2017). Neumonía por agentes atípicos en niños. *Revista Médica Clínica Los condes*, 28 (1), 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.01.006>
- Lin, J. J., Hsia, S. H., Wu, C. T., Wang, H. S. y Lin, K. L. (2011). *Mycoplasma pneumoniae*-related postencephalitic epilepsy in children. *Epilepsia*, 52(11), 1979–1985. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03218.x>
- Kuo, S. C., Yeh, Y. W., Chen, C. Y., Weng, J. P. y Tzeng, N. S. (2012). Possible association between Alice in Wonderland syndrome and influenza A infection. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 24(3), E7–E8. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11080177>
- Lanska, J. R. y Lanska, D. J. (2013). Alice in Wonderland Syndrome: somesthetic vs visual perceptual disturbance. *Neurology*, 80(13), 1262–1264. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828970ae>
- Lippman, C. W. (1952). Certain hallucinations peculiar to migraine. *The Journal of nervous and mental disease*, 116(4), 346–351. <https://doi.org/10.1097/00005053-195210000-00009>
- Liu, A. M., Liu, J. G., Liu, G. W. y Liu, G. T. (2014). "Alice in wonderland" syndrome: presenting and follow-up characteristics. *Pediatric neurology*, 51(3), 317–320. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.007>
- Matas Andreu, L., Molinos Abós, S., Fernández Rivas, G., González Soler, V. y Ausina Ruiz, V. (2006).

Diagnóstico serológico de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 24 Suppl 1, 19–23. <https://doi.org/10.1157/13094274>

Nakaya, H., Yamamoto, T., Takano, M., Yamamoto, K., Hujikawa, Y., Morikawa, S., Kase, T. y Shimotsuji, T. (2011). Alice in Wonderland syndrome caused by the 2009 pandemic H1N1 influenza A virus. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(8), 725–726. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318223b66c>

Omata, T., Fujii, K., Kuroki, H. y Shimojo, N. (2016). Alice in Wonderland syndrome associated with mycoplasma infection. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*, 58(10), 1057–1059. <https://doi.org/10.1111/ped.13039>

Orschanski, E. (2021). La gestación humana bajo el enfoque de la Pediatría amplia. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 18–25. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36156>

Piessens, P., Indesteege, F. y Lemkens, P. (2011). Alice in Wonderland syndrome and upper airway obstruction in infectious mononucleosis. *B-ENT*, 7(1), 51–54.

Russo, S. A. (2023). Pensando en el Estrés desde la Epistemología. *Pinelatinoamericana*, 3(1), 33–41. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/40744>

Todd, J (1955). The syndrome of Alice in Wonderland. *Canadian Medical Association journal*, 73(9), 701–704.

Weidenfeld, A. y Borusiak, P. (2011). Alice-in-Wonderland syndrome--a case-based update and long-term outcome in nine children. *Child's nervous system: ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 27(6), 893–896. <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1400-6>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente contribución no contó con fuentes de financiación.

Cesión de derechos:

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

Contribución de los autores:

El autor ha elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hace públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.

Los polifenoles y su efecto terapéutico desde la Psiconeuroinmunoendocrinología

Polifenóis e seu efeito terapêutico em Psiconeuroinmunoendocrinologia

Polyphenols and their therapeutic effect from Psychoneuroimmunoendocrinology

Ernestina Guadalupe Serrano Miranda¹.

¹. Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Asociación Mexicana de Psiconeuroinmunoendocrinología, Ciudad de México. Correo de contacto: erserra@yahoo.com.mx. Magister en Ciencias con especialidad en Inmunología.

Fecha de Recepción: 2023-10-05 **Aceptado:** 2023-11-06



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

© 2023 *Pinelatioamericana*

Resumen:

El medio ambiente que rodea a los humanos y a otros seres vivos influye en su estilo de vida y salud. Los polifenoles se encuentran en diferentes plantas, pueden formar parte de las hojas, flores, frutos y semillas; son parte de la dieta y favorecen la salud. Fueron clasificados en dos grupos y seis subgrupos cada uno, cuya característica molecular común son los anillos fenólicos. El grupo más estudiado es el de los flavonoides. Los polifenoles se encuentran en: el té verde, el negro, las frutas rojas, el apio, la cebolla, el cacao, la nuez, la col de Bruselas, el brócoli, etc. El objetivo de esta revisión es percatarse de la importancia de estos compuestos químicos recomendando su presencia en la dieta diaria, su participación en las redes fisiológicas que abarca la Psiconeuroinmunoendocrinología, valorando su efecto preventivo y terapéutico en diferentes enfermedades. Los resultados encontrados demuestran que sus acciones se inician al unirse a sus receptores Aril hidrocarburo, activándose procesos metabólicos complejos como la capacidad antioxidante contra los radicales libres del oxígeno y nitrógeno, la interacción con la microbiota intestinal, la acción reguladora de la respuesta inmunológica, la inducción de la transcripción de moléculas que inhiben y regulan la respuesta inflamatoria, además de sus efectos al retardar el envejecimiento y ayudar en las respuestas antitumorales. Por todo esto, se concluyó que los polifenoles tienen efecto beneficioso en enfermedades: autoinmunes, hepáticas, alergias y diferentes tipos de cáncer. Su funcionamiento en cáncer ha impulsado a investigar el uso de nanotecnologías para poder acercarse a los polifenoles al sitio del tumor. Los estudios continuarán para conocer más acerca del funcionamiento y las aplicaciones de los polifenoles.

Palabras Claves: polifenoles clasificación; fuente de polifenoles; receptores aril hidrocarburo; flavonoides; efecto terapéutico de polifenoles.

Resumo:

O ambiente que rodeia os seres humanos e outros seres vivos influencia o seu estilo de vida e saúde. Os polifenóis são encontrados em diversas plantas, podem fazer parte das folhas, flores, frutos e sementes; eles fazem parte da dieta diária e promovem a saúde. Eles foram classificados em dois grupos e seis subgrupos cada, cuja característica molecular comum são os anéis fenólicos. O grupo mais estudado são os flavonóides. Os polifenóis são encontrados em: chá verde, chá preto, frutas vermelhas, aipo, cebola, cacau, nozes, couve de Bruxelas, brócolis, etc. O objetivo desta revisão é perceber a importância destes compostos químicos, recomendando a sua presença na alimentação diária, a sua participação nas redes fisiológicas abrangidas pela Psiconeuroimunoendocrinologia, avaliando o seu efeito preventivo e terapêutico em diferentes doenças. Os resultados encontrados demonstram que a sua acção começa pela ligação aos seus receptores de hidrocarbonetos arílicos, activando processos metabólicos complexos como a capacidade antioxidante contra os radicais livres de oxigénio e azoto, a interacção com a microbiota intestinal, a acção reguladora da resposta imunitária, a indução de a transcrição de moléculas que inibem e regulam a resposta inflamatória, além de seus efeitos em retardar o envelhecimento e auxiliar nas respostas antitumorais. Por tudo isto, concluiu-se que os polifenóis têm um efeito benéfico em varias doenças: autoimunes, hepáticas, alergias e diversos tipos de cancro. Sua atuação no câncer tem estimulado pesquisas sobre o uso de nanotecnologias para aproximar os polifenóis do local do tumor. Os estudos continuarão para aprender mais sobre o funcionamento e as aplicações dos polifenóis.

Palabras chave: classificação dos polifenóis; fonte de polifenóis; receptores de aril hidrocarbonetos; flavonóides; efeito terapêutico dos polifenóis.

Abstract:

The environment that surrounds humans and other living beings influences their lifestyle and health. Polyphenols are found in different plants, they can be part of the leaves, flowers, fruits and seeds; they are part of the diet and promote health. They were classified into two groups and six subgroups each, whose common molecular characteristic is phenolic rings. The most studied group is flavonoids. Polyphenols are found in: green tea, black tea, red fruits, celery, onion, cocoa, walnut, Brussels sprouts, broccoli, etc. The objective of this review is to enlight the importance of these chemical compounds, recommending their presence in the daily meals, their participation in the physiological networks related to Psychoneuroimmunoendocrinology, assessing their preventive and therapeutic effect in different diseases. The discussed results showed that its actions begin by binding to its Aryl hydrocarbon receptors, activating complex metabolic processes such as the antioxidant capacity against oxygen and nitrogen free radicals, the interaction with the intestinal microbiota, the regulatory action of the immune response, the induction of the transcription of molecules that inhibit and regulate the inflammatory response, in addition to its effects on slowing aging and helping in antitumor responses. For all this, it was concluded that polyphenols have a beneficial effect on several diseases: autoimmune, liver disease, allergies and different types of cancer. Its performance in cancer has prompted research into the use of nanotechnologies to bring polyphenols closer to the tumor site. Studies will continue to learn more about the functioning and applications of polyphenols.

Keywords: polyphenols classification; source of polyphenols; aryl hydrocarbon receptors; flavonoids; therapeutic effect of polyphenols.

Introducción

Una de las áreas de la ciencia incorporada recientemente a la Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE/PNEI/PINE)¹, son las ciencias del medio ambiente, las plantas forman parte de ésta, ayudaron a la evolución humana y a su sobrevivencia; con el tiempo se van conociendo cuáles si y cuáles no, se podían utilizar en el consumo diario y para recuperar la salud. El estudio de los Polifenoles (PF) ayuda a conocer cuáles de estos tienen importancia metabólica, porque para activarse necesitan unirse con su receptor específico y así, iniciar su funcionamiento.

Los Receptores Aril hidrocarburo (RAh) son una familia de receptores para los PF, se describieron inicialmente en respuesta al medio ambiente tóxico. Este receptor pertenece a la familia de receptores XR, catalogados como sensores celulares para ligandos (endógenos o exógenos) capaces de transcribir genes que codifican para enzimas que metabolizan drogas/medicamentos (Costantini et al., 2020). Se han identificado múltiples receptores en las células para ligandos derivados de las moléculas químicas producidas por el metabolismo del huésped, la dieta diaria y por el microbioma intestinal. El triptófano es un ejemplo, sus metabolitos ayudan a la integridad intestinal por la unión con sus receptores RAh. Se les atribuye la capacidad de reparar la mucosa intestinal y modular la respuesta inmunológica (Taleb, 2019). Los RAh se encuentran en la superficie de la membrana de diferentes células: epiteliales, macrófagos, células dendríticas, linfocitos de respuesta inmune innata y en linfocitos T en respuesta inmune adquirida (Helm y Zhou, 2023).

Los PF forman un grupo de moléculas que son los ligandos de los RAh, se identifican por el término de compuestos fenólicos polihidroxilados que se encuentran distribuidos en vegetales, granos, frijoles, té y otras plantas (Panche et al., 2016., Bungsu et al., 2021). También se pueden utilizar como pesticidas y aditivos de alimentos. Los PF se clasifican en Flavonoides y en No flavonoides. Entre los PF el grupo de los flavonoides forman el 60%, seguido por los ácidos fenólicos con 30%, en el 10% restante se encuentran los demás compuestos fenólicos (Wang et al., 2022). La aplicación de sus propiedades funcionales ha colocado a los PF como una opción importante para el tratamiento de enfermedades crónicas, entre las que se encuentran: las enfermedades autoinmunes, la enfermedad de Bowel, las alergias, las enfermedades inflamatorias crónicas y diferentes tipos de cáncer también modulan el envejecimiento. Importante a tener en cuenta es la prevención y por ello la inclusión de los PF en la alimentación diaria es necesaria (Zhang et al., 2021).

¹A los fines de este artículo, los acrónimos PNIE, PINE y PNEI son sinónimos, contruidos con la primera letra de los cuatros campos fundacionales del enfoque: psico, neuro, inmuno endocrinología, en uso según modalidades en los diversos países del mundo.

Objetivo

El objetivo de esta revisión es percatarse de la importancia de estos compuestos químicos que se encuentran en las plantas, recomendando su suministro en la alimentación diaria, por su participación en las redes fisiológicas que abarca la PINE/PNEI y su efecto preventivo y terapéutico en diferentes enfermedades.

Material

En la revisión bibliográfica se utilizaron las siguientes palabras clave: Polifenoles clasificación, fuente de polifenoles, receptores aril hidrocarburo, flavonoides, efecto terapéutico de polifenoles. Las bases de datos utilizadas fueron *PubMed*, vía internet, el portal de publicación de la revista *Pinelatioamericana*, por revisión directa mensual en el portal de libre acceso de *Frontiers in Immunology* y libros actuales con la información necesaria. Se eligieron los artículos de interés que abarcaran a los diferentes tipos de polifenoles y sus efectos terapéuticos.

Resultados

Los polifenoles (PF) tienen en su estructura molecular anillos aromáticos de benceno y fenoles, los flavonoides tienen mayor cantidad de anillos fenólicos. Los PF están clasificados en flavonoides y los no flavonoides. El primero lo forman seis subgrupos: las flavonas, flavononas, flavonoles, isoflavonoides y las chalconas (reclasificadas después) (Panche et al., 2016, Bungsu et al., 2021); recientemente quedó incluido el subgrupo flavan-3-ols (catequina) (Gasmi et al., 2022); los no-flavonoides lo forman: los ácidos fenólicos, las ligninas y los estilbenos (resveratrol) (Wang et al., 2022). Los subgrupos recientemente incorporados son: los taninos, los curcominoides (cúrcuma) y en el sexto las curcomarinas (Gasmi et al., 2022).

Los PF son los ligandos que al combinarse con sus receptores específicos (RAh) inician diferentes actividades biológicas y bioquímicas, que abarca la PINE (Jantan et al., 2022). Los receptores RAh son codificados por genes ancestrales, se encuentran en nemátodos, moluscos, mosca de la fruta y todos los cordados. Pertenecen a la familia de los factores de transcripción *bHLH* (*basic-Helix-loop-Helix*) y a la superfamilia *PAS* (*Pern-Arnt-Sim*) (Gutiérrez-Vázquez y Quintana, 2018). En el medio ambiente se pueden unir a contaminantes policíclicos (Benzoflavonas), hidrocarburos aromáticos y halogenados (dioxina) (Shinde y McGaha, 2018). Los factores de transcripción que regulan los ARh están involucrados como sensores del medio ambiente, el ritmo circadiano y en gradientes de oxígeno (Stockinger et al., 2014).

Los receptores RAh se encuentran en forma inactiva en el citoplasma de la célula, forman un complejo con proteínas chaperonas (proteína que interactúa con el aril hidrocarbono), la enzima prostaglandina E-3 sintetasa y una proteína de choque térmico de 90 kDa. Para activarse el RAh, se enlaza en el citoplasma con su ligando y se traslocan al núcleo; se dimeriza (se separan del complejo de moléculas chaperonas) y se unen RAh-L con el traslocador nuclear del receptor y así, el ARhE (complejo endoplásmico) puede unirse directamente al DNA para regular la expresión de genes involucrados en diferentes procesos metabólicos, dependientes de la unión ligando-RAh (Stockinger et al., 2014, Zhou, 2016). Los RAh forman parte una red compleja de factores de transcripción, específicos de cada célula u órgano e inclusive en respuesta hacia estímulos diferentes (Helm y Zhou, 2023).

Los RAh se expresan en la superficie de la membrana de células de órganos como: hígado, placenta, piel, intestino y mucosa del pulmón; en casi todas las células involucradas en respuesta inmunológica innata y específica. Además, los RAh tienen un papel importante en mantener la integridad tisular ante el medio ambiente, especialmente en las barreras epiteliales (Bungsu et al., 2021). Los RAh tienen un papel importante regulando la respuesta metabólica (Zhou, 2016) y especialmente la respuesta inmunológica (Shinde y McGaha, 2018).

El grupo de los PF son muy numerosos, la mayoría coinciden en sus actividades fisiológicas, entrelazándose como lo hacen las áreas de la PINE, por ello es complejo separar sus funciones. Un resumen se presenta en la **tabla 1**.

La actividad antioxidante la tienen la mayoría de los PF. El estrés oxidativo es el resultado de un desbalance entre las especies reactivas del oxígeno (*ROS*, siglas en inglés), especies reactivas de nitrógeno (*RNS*) y la capacidad defensiva del cuerpo para mantener la salud; conforman una respuesta normal que se generan por la entrada de microorganismos (u otros estímulos) captados por los neutrófilos y macrófagos y otras estirpes celulares. También, generan radicales oxidativos el estrés normal y el crónico de diferentes tipos (emocional, laboral, escolar y del medio ambiente), las infecciones virales y síndromes virósicos persistentes (Cólica, 2022), las respuestas inflamatorias no resueltas en su totalidad, como la inflamación de bajo grado (*inflammaging*) (Eynard, 2021); todos estos estímulos son claves en la patofisiología involucrada en el desarrollo y progresión de desórdenes metabólicos. Los antibióticos también generan *ROS* (Gasmi et al., 2022). La peroxidación de lípidos daña a las membranas celulares, produciendo la muerte celular (Panche et al., 2016). Los macrófagos activan *RNS* y se requiere de la enzima óxido nítrico sintetasa (*iNOS*), que es activada por señales proinflamatorias del *IFN-γ* (interferón gamma) y *TNF-α* (factor de necrosis tumoral-alfa). También se forman peroxinitritos, que son especies muy reactivas que deben ser desactivadas por diversas enzimas. (Cerban, y Stempin, 2016).

Los PF “limpian” los radicales libres al inactivar los superóxidos con sus radicales OH, los superóxidos oxidan a los flavonoides y los modifican a una forma menos reactiva y más estable. Los PF inhiben el metabolismo del ácido araquidónico, esto les da propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas (Panche et al., 2016). Los alimentos que contienen PF inhiben enzimas oxidativas impidiendo el daño celular. La cúrcuma tiene un efecto antioxidante en los macrófagos, al inhibir la enzima *iNOS* ante lipopolisacáridos (LPS). El efecto antioxidante de la quercetina funciona al inhibir la síntesis de citocinas (*IL-1-β* (*IL*-interleucina), *IL-6*

y el *TNF α*) en los macrófagos. Esta inhibición se efectúa por el bloqueo en la síntesis de dos enzimas cinasas extracelulares (Wang et al., 2022). Los frutos rojos y el Rvt tiene capacidad antioxidante y protectora contra el daño a la exposición solar, la forma trans es la más común en plantas y con baja toxicidad (Kuršvietienė et al., 2016). Es recomendable consumir medicamentos/sustancias con efecto antioxidante como los PF (1g/día), coenzimas Q, vitamina C, vitamina E. (Gasmi et al. 2022). Los PF que tienen estas acciones antioxidantes y antiinflamatorias se observan en la **tabla 1**.

Los PF y la microbiota en el intestino, tienen un efecto simbiótico, ya que la oxidación de los PF por la microbiota, mejora su absorción y disponibilidad. La microbiota intestinal ayuda a la absorción de la quercetina presente en el jugo de tomate; los PF del té verde son transformados por la microbiota en metabolitos activos, inhibiendo a las especies patógenas de bacterias y virus, además, regulando la microbiota (Duda-Chodak et al., 2015). También los arándanos participan regulando las dietas altas en grasas y sacarosa junto con la microbiota; aumenta el género *Akkermansia* spp que ayuda a degradar el exceso de moco intestinal, mejora la resistencia a la insulina, decrece la hiperinsulinemia y disminuye la obesidad (Anhê et al., 2014). Estudios *in vivo* e *in vitro*, demostraron que la cocoa estimula la presencia de bacterias benéficas en el intestino; los PF contenidos en diferentes tipos de uvas atenúan el crecimiento de microorganismo dañinos e incrementan el crecimiento de *Lactobacillus* de diferentes especies (Zhang et al., 2021).

Los estudios realizados acerca del síndrome metabólico indicaron que los flavonoides tienen una participación importante en la glucoregulación al promover la proliferación de células β del páncreas, reducir su apoptosis, incrementar la secreción de insulina, reducir la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo (Wang et al., 2022). Varios metaanálisis indican que las nueces, uvas, cocoa y legumbres disminuyen los niveles de glucosa, el colesterol total y la presión arterial diastólica, observado en diabetes tipo 2 (DT-2) y enfermedades cardiovasculares. Los mismos PF tienen beneficios sobre el metabolismo de lípidos, resistencia a la insulina, en la presión arterial, el colesterol e inflamación sistémica. Los frutos rojos desempeñan funciones similares a los anteriormente presentados (Fraga et al., 2019).

Los arándanos, la sábila, la canela en extracto acuoso, quercetina, Rvt y las catequinas son los PF que facilitan la captación de glucosa por el tejido adiposo y los músculos, en pacientes con DT-2; el Rvt en dosis $<$ o iguales a 1000mg disminuye los niveles de glucosa por activación de la AMP proteín cinasa (Gasmi et al., 2022).

Entre los efectos terapéuticos que tiene el Rvt se encuentran: protectores de daño cardiovascular, efecto antiplaquetario y antienvjecimiento, anticancerígeno, protege de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y también en obesidad y osteoporosis en la post menopausia, sin riesgo de cáncer de mama. El Rvt tiene dos efectos dosis dependiente, por esto es necesario revisar la información relativa a su uso. El Rvt media la apoptosis ligada a la activación de la proteína p53, en cáncer de mama. También, tiene funciones antioxidantes, antiinflamatorias y disminuye los niveles de glucosa (Kuršvietienė et al., 2016).

La cocoa, el café, el té y las manzanas tienen efectos benéficos en enfermedades cardiometabólicas y en DT-2; las nueces, uvas y legumbres tienen el mismo efecto preventivo cardiovascular, de infarto cerebral y al corazón; el té verde, negro y la cocoa ayudan en mantener la cognición, evita la depresión,

incrementan el flujo sanguíneo cerebral. La ingesta de una dosis diaria por mucho tiempo no tiene efectos colaterales. Los autores de ese estudio señalaron que es necesario investigar la interacción con otros compuestos, para tener un mejor manejo de los PF (Fraga et al., 2019). Los flavonoides presentes en las bayas (*berries*) mantienen la integridad de la piel y vías urinarias, tienen capacidad anticancerígena, son antioxidantes, neuroprotectoras, cardioprotectoras y anti-diabetes T-2 (Anhê et al., 2014).

El grupo de Zeng y colaboradores revisaron el efecto de extractos de los polifenoles Curcumina y *Curcuma longa* en enfermedades autoinmunes, debido a que los tratamientos son agresivos para el enfermo, importante para coadyuvar sumando esta otra terapia. Revisaron ensayos controlados al azar (ECA), análisis de laboratorio-clínico y metaanálisis. Incluyeron 31 ECA y 10 enfermedades autoinmunes: Espondilitis anquilosante, enfermedad de Bencet, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, liquen plano oral, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, colitis ulcerativa. La concentración de los extractos de curcumina y *Cúrcuma longa* empleados en los estudios variaron entre 80mg a 6000mg. Los resultados de metaanálisis demostraron que la respuesta a ambos extractos, tuvieron una buena eficacia clínica y de laboratorio en el tratamiento de psoriasis, colitis ulcerativa y artritis reumatoide y que se pueden usar a futuro. No se encontró respuesta notoria en las demás enfermedades. (Zeng et al., 2022). El Rvt y tiene efectos curativos en enfermedades gastro intestinales (enfermedad de Crohn) y su acción es inhibir la respuesta inflamatoria (Zhang et al., 2021).

Rodríguez-Ramiro y otros estudiaron los efectos antiinflamatorios de la cocoa y para prevenir el cáncer de colon en etapas tempranas, en ratas tratadas con azometano, que induce cáncer de colon. Trabajaron con 4 grupos durante 8 semanas; el primer y tercer grupos fueron los controles y al segundo solo recibió extracto de cocoa y salina; el cuarto grupo recibió cocoa y azometano (20mg/Kg de peso). En la línea celular Caco-2 evaluaron el efecto anti-inflamatorio de la cocoa a una concentración de 10ug/mL, midieron *TNF- α* , *NF- κ B* (*Factor nuclear de transducción κ B*) y otras cinasas extracelulares y la p38. Los resultados fueron: la cocoa disminuye el *TNF- α* por inhibir la translocación del *NF- κ B* y la fosforilación de enzimas. En los animales de experimentación que recibieron la cocoa, disminuyó el *NF- κ B*, la enzima ciclooxigenasa 2 y la *iNO* sintetasa, por efecto del azometano en colon. En conclusión, la cocoa disminuye la inflamación y puede prevenir el desarrollo de cáncer de colon en ratas (Rodríguez-Ramiro et al., 2013).

El Rvt ha probado su efectividad en diferentes tipos de cáncer. Brockmueller et al. aclararon los efectos opuestos en dosis del Rvt en líneas celulares de cáncer colon rectal (CCR) que depende de la concentración del Rvt. Concentraciones menores a 5 uM se expresa Sirt-1 que favorece la viabilidad, plasticidad y la migración de las células CRC; pero al aumentar la concentración a 10 uM o más, el Rvt produce un aumento de apoptosis de las células de línea tumoral (Brockmueller et al., 2023).

La quercetina tiene efecto anticancerígeno; según una revisión sobre leucemia, mieloma y linfoma (n=19), de próstata (n=18) y pulmón (n=19) que incluyeron ensayos *in vivo* e *in vitro*, las dosis de quercetina utilizada sola o con otras sustancias, varió en los diferentes cánceres. Los resultados encontrados

demuestran que la quercetina puede disminuir la progresión del cáncer reduciendo mutantes de la proteína p53. Detiene la división de las células tumorales en fase G1, se inhibe la tirosina cinasa, disminuye las células sobrevivientes, tanto su proliferación como de sus proteínas antiapoptóticas. La quercetina puede interferir con drogas utilizadas en quimioterapia; su utilización contra el cáncer está limitada por la baja solubilidad, la poca permeabilidad y la vida media corta (Lotfi et al., 2022).

Para medir la participación de los PF en la respuesta inmunológica antitumoral, se realizó otra revisión y los resultados indicaron que el Rvt disminuye la proliferación de células tumorales, inhibe la polarización a macrófagos M-2, también la formación de nuevos vasos linfáticos e inhibe la IL-10 (IL=interleucina); aumenta la síntesis de *iNOS* y disminuye la IL-12. Respecto a los linfocitos *NK* (*natural killers*, asesinas naturales), el Rvt tiene doble impacto, a dosis bajas (0.075-1.25 g/mL) refuerza la actividad citotóxica, a dosis más altas (20 g/mL) suprime la citotoxicidad de *NK*. El Rvt regula la expresión de linfocitos *Th1*, el interferón γ que sintetizan, activa a los *LcTCD8+* e incrementa la infiltración en el tumor; el IFN- γ puede activar a los macrófagos e inhibir a los linfocitos *Th2* (Wang et al., 2022). El tratamiento con Rvt durante dos semanas en pacientes con cáncer de colon disminuye los linfocitos *T reg* (T reguladores) y aumentan los linfocitos efectoros *TFox p3* negativos; El Rvt y la cúrcuma, regulan la función de linfocitos B y la capacidad de producir anticuerpos anti-tumor. En cáncer la epigalactina-3-galato puede evitar la colonización con células cancerosas al pulmón al inhibir la expresión de metaloproteína-2 y de la urocinasa tipo activador del plasminógeno. La recopilación de estos datos permite tener presente la importancia de la respuesta inmunológica y el efecto de los PF en cáncer (Wang et al., 2022). Para atacar directamente al tumor y acercar a la respuesta inmunológica se ha desarrollado nanotecnología utilizando una gran variedad de nanopartículas (rango entre 10-200nm) con polifenoles (ácido tánico) y metales (hierro, aluminio, zinc, cobre plata), los que pueden tener un efecto de sinergia en la respuesta inmune tumoral (Wang et al., 2022).

Entre las funciones que tiene el Rvt está la regulación de la senescencia celular. Experimentos efectuados por Mikula-Pietrasik et al. determinaron en cultivo el envejecimiento de células mesoteliales del peritoneo humano, ensayando diferentes dosis de Rvt y encontraron que la cantidad óptima era de 0.5uM al mejorar la capacidad de crecimiento medido por el aumento de divisiones celulares, previo al envejecimiento. Esta función no está relacionada con el tamaño de los telómeros, ni con la apoptosis. Indican que el Rvt retarda la senescencia de las células mesoteliales al frenar el envejecimiento y puede estar asociada a mecanismos antioxidantes y de reparación del DNA (Mikula-Pietrasik et al., 2012).

Otro dato acerca del Rvt es que activa a las Sirtuinas relacionadas con el antienvjecimiento (Fraga et al., 2019). Shinde, et al. investigaron envejecimiento, que es un proceso complejo y se han aplicado estudios de todos niveles, con información obtenida del genoma humano en dicho proceso. Estudiaron al Rvt, la cúrcuma y quercetina (consideradas drogas anti-edad). El Rvt junto con el *NAD+* activan a la Sirtuina 1 que controla la senescencia celular, la proliferación, la regulación del metabolismo, la reparación del DNA, la apoptosis y la supervivencia celular. El Rvt a dosis pequeñas (1g) no tiene efectos negativos; a dosis (2.5g o más)

puede dañar al hígado en las personas con enfermedad del hígado graso no alcohólico. La quercetina se estudió en fibroblastos de la piel humana; actúa como antioxidante en la disfunción mitocondrial en células envejecidas de piel. En ratones la quercetina refuerza la acción cognitiva, los efectos secundarios son ligeros pero a altas dosis puede causar daño renal. La cúrcuma actúa como antioxidante y bloquea genes que se aceleran la vejez (Shinde et al., 2022).

El grupo de Zang et al. estudiaron en la dislipidemia, el efecto del Rvt, la apigenina y el PF sintético S17834, en modelos murinos deficientes en el receptor de la lipoproteína de baja densidad para diabetes tipo 1. Midieron niveles de lípidos, hiperlipidemia y aterogénesis. Los resultados encontrados indicaron que la inactivación de la enzima *AMPK* (enzima cinasa del *AMP*) hepática es clave en la patogenia de la hiperlipidemia en diabetes; los PF estudiados al activar la *AMPK* disminuye la hiperlipidemia y aterosclerosis (Zang et al., 2006). En dicha revisión se utilizaron métodos de ensayos controlados al azar (*Randomized Control Trials*, *RCT* en inglés) y metaanálisis. Yang et al., evaluaron la eficacia terapéutica en la suplementación con PF de la dieta oral en enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Revisaron 8 tipos de PF incorporados como suplementos entre los que se encuentran: la cúrcuma, Rvt, naringenina, antocianina, hesparidina, catecina, silimarina y genisteína estudios que incluyeron a 2,137 participantes. El aumento de enfermos con síndrome metabólico corre en paralelo con la EHGNA, al activarse los mecanismos de inflamación se puede favorecer el desarrollo de cáncer. Se encontró una relación entre el hígado, el intestino y su microbiota. Al suplementar con la cúrcuma se puede reducir el índice de masa corporal (IMC), colesterol total (CT), enzimas hepáticas y resistencia a la insulina (RI). Los resultados con catecina redujo IMC y RI. Con la silimarina se puede reducir las enzimas hepáticas (Yang et al., 2022).

El grupo de Alharris y otros estudiaron la respuesta alérgica en pulmón; usaron al Rvt para medir si puede atenuar la crisis asmática ocasionada por el alérgeno Ovoalbúmina (Ova) y también medir la participación del microbioma intestinal durante esta respuesta. Se incluyeron 3 grupos ratones BALB/c sensibilizados con Ovoalbúmina (Ova) para la inducción de asma. En el grupo experimental se probó la capacidad del Rvt en atenuar la respuesta alérgica y los otros dos grupos fueron controles. Midieron la función pulmonar mediante pletismografía (mide parámetros respiratorios). El Rvt disminuye los parámetros clínicos del asma y promueve la recuperación de la arquitectura en la mucosa y función pulmonares. En el intestino se encontró que *Bacteroides acidifaciens* ayuda a la síntesis de ácidos grasos de cadena corta, aumenta los linfocitos *T reg FoxP3* + y disminuye la respuesta alérgica. El Rvt regula la microbiota en pulmón (*Akkermansia muciniphila*) e intestino. Este estudio sugiere que el Rvt y otros PFs podrían emplearse en el tratamiento del asma (Alharris et al., 2022).

Tabla N° 1: Los polifenoles, su fuente y acciones terapéuticas en la salud humana, desde de la psiconeuroinmunoendocrinología

Polifenol	Grupo fuente	Antioxidante y Antiinflam	Síndrome metabólico	Cardiovasc envejecimiento	Microbiota intestinal	Cáncer y otras
Flavonoides Antocianidinas	arándanos, frambuesa, uvas rojas, cerezas	Si, Si.	Si.	Si, Si	Si.	N d
Flavonol Quercetina	Brócoli, té verde, cebolla, manzanas, té negro, cerezas	Si, Si.	Si.	Si. N d.	Si.	Si. Neuroinflamación, Aum cognición y memoria
Flavona Apigenina	Frutas, naranjas apio, cilantro, manzanilla, perejil, cebolla	Si, Si.	N d.	Si. N d.	N d.	Si,
Flavonol Kampferol	Colecitas, té v, fresas, brócoli, manzanas, uvas	Si, Si.	N d.	Si, N d.	N d.	Si, Neuroprotector de microglía. Foto protector
Flavan-3-ols Catecina	Cocoa, café, té verde, manzanas	N d, Si.	Si.	Si. N d.	N d.	N d. Aum. cognición, memoria, dism. depresión
No Flavonoide Cúrcuma	Raíces de <i>Cúrcuma oblonga</i>	Si, Si.	N d.	N d. N d.	N d.	Si, Enfermedades autoinmunes
Estilbenos Resveratrol	Uvas, arándanos, cacaahuates, pistaches	Si, Si.	Si.	Si, Si.	Si	Si, Enfermedades neurodegenerativas, Fotoprotector, alergia.

Anotaciones: Si, indica que tiene resultados acerca de la función en esa casilla
N d, no tiene datos acerca de la función en esa casilla
Última casilla, además de las anotadas, se incluyen otras enfermedades.

Discusión

La información obtenida, indica los múltiples efectos favorables que tienen los PF en diferentes enfermedades; actualmente se están incrementando muchas de éstas y causan problemas de salud a nivel mundial por lo que es necesario trazar nuevas estrategias de tratamiento. El uso terapéutico de los PF puede ser la opción. Se incluyeron 7 PF diferentes que tienen efectos en las áreas de la PNIE, los datos obtenidos se resumen en la **tabla 1**.

La etiología de las diversas enfermedades suele ser multifactorial; algunas están relacionadas con la alimentación, el estilo de vida, los genes y muchas investigaciones las asocian al envejecimiento (Shinde et al., 2022). Uno de los factores causales es la respuesta inflamatoria no resuelta adecuadamente debido a los estímulos antigénicos constantes de virus, bacterias, hongos, que después de infectar se trasladan a órganos y células sin ser detectados, pero generan inflamación; o bien respuestas inflamatorias que se perpetúan como inflamación crónica de bajo grado (Eynard, 2021). Este estado inflamatorio es considerado el inicio de las enfermedades crónico-degenerativas. Los resultados obtenidos en los estudios y tratamientos con los PF podrían ayudar a resolver muchos tipos de enfermedades crónicas como: el síndrome metabólico, cáncer y daño neurológico, entre otros, con la ventaja de que hasta la fecha no son agresivos para el paciente. Lo importante es elaborar protocolos de investigación (con los requisitos necesarios) que permitan estandarizar las dosis benéficas y sin alcanzar las dosis dañinas, como se ha investigado con el Rvt en envejecimiento (Shinde et al., 2022) y en cáncer (Brockmueller et al., 2023). Estos resultados podrían extrapolarse para otras enfermedades en las que ya se conocen los efectos terapéuticos de los PF y sea indispensable intentar métodos coadyuvantes para tratar a los enfermos como el uso de nanotecnologías en cáncer, para acercar el efecto de los PF al sitio requerido (Wang et al., 2022) y quizás en enfermedades neurológicas.

Investigaciones biológicas y epidemiológicas indicaron que una dieta que contenga PF cuando se consume regularmente, sería benéfica para prevenir o suprimir la inflamación crónica, porque los PF modulan los mediadores proinflamatorios (Jantan et al., 2021). Sin embargo, se ignoran varios detalles para utilizar los PF en investigación y en la vida cotidiana: uno es la información del PF para usarlo en la dieta, su equivalencia en gramos para la ingesta diaria (cruda o cocida); también se ignora la cantidad que sería tóxica, la época del año para su utilización. Es necesario que las investigaciones continúen, así como, los metaanálisis y ensayos al azar, para poder concretar los resultados.

Conclusiones

- Los PF se encuentran muy accesibles al consumo humano, están ampliamente distribuidos en diferentes plantas en todo el mundo. Su utilización implica conocer las dosis funcionales, para cada PF.

- Los PF y sus receptores, pueden tener múltiples efectos favorables: como antioxidantes, antiinflamatorios, inhibidores y estimuladores, para regular la respuesta alterada, aunque es complejo colocar en compartimientos los efectos terapéuticos, porque comparten funciones (redes) en los diferentes sistemas PNIE.
- Eficientes en algunas enfermedades, pero faltan estudios en aspectos preclínicos y clínicos *in vivo* en humanos y en animales; para establecer bitácoras de aspectos preventivos y tratamiento (medicina personalizada) para pacientes. Es necesario por lo que se ha discutido continuar investigando para obtener suficiente información científica, acerca de sus funciones y sus aplicaciones.

Bibliografía

- Alharris, E., Mohammed, A., Alghetaa, H., Zhou, J., Nagarkatti, M. y Nagarkatti, P. (2022). The Ability of Resveratrol to Attenuate Ovalbumin-Mediated Allergic Asthma Is Associated With Changes in Microbiota Involving the Gut-Lung Axis, Enhanced Barrier Function and Decreased Inflammation in the Lungs. *Frontiers in immunology*, *13*, 805770. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.805770>
- Anhê, F. F., Roy, D., Pilon, G., Dudonné, S., Matamoros, S., Varin, T. V., Garofalo, C., Moine, Q., Desjardins, Y., Levy, E. y Marette, A. (2015). A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased Akkermansia spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut*, *64*(6), 872–883. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307142>
- Brockmueller, A., Buhrmann, C., Shayan, P. y Shakibaei, M. (2023). Resveratrol induces apoptosis by modulating the reciprocal crosstalk between p53 and Sirt-1 in the CRC tumor microenvironment. *Frontiers in immunology*, *14*, 1225530. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1225530>
- Bungsu, I., Kifli, N., Ahmad, S. R., Ghani, H. y Cunningham, A. C. (2021). Herbal Plants: The Role of AhR in Mediating Immunomodulation. *Frontiers in immunology*, *12*, 697663. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.697663>
- Cerban, F. M. y Stempin, C. C. (2016). Fagocitosis. Capítulo 7. En L. Pavón Romero, M. C. Jiménez Martínez, M. E. Garcés Alvarez. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. Wolters Kluwer. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.697663>
- Duda-Chodak, A., Tarko, T., Satora, P. y Sroka, P. (2015). Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. *European journal of nutrition*, *54*(3), 325–341. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0852-y>
- Cólica, P. R. (2021). Conductas emocionales y estrés. *Pinelatioamericana*, *1*(1), 12–17. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36036>
- Costantini, C., Bellet, M. M., Renga, G., Stincardini, C., Borghi, M., Pariano, M., Cellini, B., Keller, N., Romani, L. y Zelante, T. (2020). Tryptophan Co-Metabolism at the Host-Pathogen Interface. *Frontiers in immunology*, *11*, 67. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00067>
- Eynard, R. A. (2021). Inflamación de “bajo grado” en el Sistema Nervioso y estrés crónico: aspectos celulares y moleculares básicos en su fisiopatología. *Pinelatioamericana*. 2021 1(1),3-11.

- <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/35444>
- Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O. y Tomás-Barberán, F. A., (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & function*, 10(2), 514–528. <https://doi.org/10.1039/c8fo01997e>
- Gasmi, A., Mujawdiya, P. K., Noor, S., Lysiuk, R., Darmohray, R., Piscopo, S., Lenchyk, L., Antonyak, H., Dehtiarova, K., Shanaida, M., Polishchuk, A., Shanaida, V., Peana, M. y Björklund, G. (2022). Polyphenols in Metabolic Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(19), 6280. <https://doi.org/10.3390/molecules27196280>
- Gutiérrez-Vázquez, C. y Quintana, F. J. (2018). Regulation of the Immune Response by the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Immunity*, 48(1), 19–33. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.12.012>
- Helm, E. Y., y Zhou, L. (2023). Transcriptional regulation of innate lymphoid cells and T cells by aryl hydrocarbon receptor. *Frontiers in immunology*, 14, 1056267. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1056267>
- Jantan, I., Haque, M. A., Arshad, L., Harikrishnan, H., Septama, A. W. y Mohamed-Hussein, Z. A. (2021). Dietary polyphenols suppress chronic inflammation by modulation of multiple inflammation-associated cell signaling pathways. *The Journal of nutritional biochemistry*, 93, 108634. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108634>
- Kuršvietienė, L., Stanevičienė, I., Mongirdienė, A. y Bernatoniene, J. (2016). Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 52(3), 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2016.03.003>
- Lotfi, N., Yousefi, Z., Golabi, M., Khalilian, P., Ghezlbash, B., Montazeri, M., Shams, M. H., Baghbadorani, P. Z. y Eskandari, N. (2023). The potential anti-cancer effects of quercetin on blood, prostate and lung cancers: An update. *Frontiers in immunology*, 14, 1077531. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1077531>
- Mikuła-Pietrasik, J., Kuczmarska, A., Rubiś, B., Filas, V., Murias, M., Zieliński, P., Piwocka, K. y Książek, K. (2012). Resveratrol delays replicative senescence of human mesothelial cells via mobilization of antioxidative and DNA repair mechanisms. *Free radical biology & medicine*, 52(11-12), 2234–2245. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.014>
- Panche, A. N., Diwan, A. D. y Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Rodríguez-Ramiro, I., Ramos, S., López-Oliva, E., Agis-Torres, A., Bravo, L., Goya, L. y Martín, M. A. (2013). Cocoa polyphenols prevent inflammation in the colon of azoxymethane-treated rats and in TNF- α -stimulated Caco-2 cells. *The British journal of nutrition*, 110(2), 206–215. <https://doi.org/10.1017/S0007114512004862>
- Shinde, A., Deore, G., Navsariwala, K. P., Tabassum, H. y Wani, M. (2022). We are all aging, and here's why. *Aging medicine (Milton (N.S.W))*, 5(3), 211–231. <https://doi.org/10.1002/agm2.12223>
- Shinde, R., y McGaha, T. L. (2018). The Aryl Hydrocarbon Receptor: Connecting Immunity to the Microenvironment. *Trends in immunology*, 39(12), 1005–1020. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.10.010>
- Stockinger, B., Di Meglio, P., Gialitakis, M. y Duarte, J. H. (2014). The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annual review of immunology*, 32, 403–432. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120245>
- Taleb S. (2019). Tryptophan Dietary Impacts Gut Barrier and Metabolic Diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 2113.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02113>

Wang, Q., Yang, B., Wang, N. y Gu, J. (2022). Tumor immunomodulatory effects of polyphenols. *Frontiers in immunology*, 13, 1041138. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1041138>

Yang, K., Chen, J., Zhang, T., Yuan, X., Ge, A., Wang, S., Xu, H., Zeng, L. y Ge, J. (2022). Efficacy and safety of dietary polyphenol supplementation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 13, 949746. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.949746>

Zang, M., Xu, S., Maitland-Toolan, K. A., Zuccollo, A., Hou, X., Jiang, B., Wierzbicki, M., Verbeuren, T. J. y Cohen, R. A. (2006). Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes*, 55(8), 2180–2191. <https://doi.org/10.2337/db05-1188>

Zeng, L., Yang, T., Yang, K., Yu, G., Li, J., Xiang, W. y Chen, H. (2022). Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of 10 Types of Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of 31 Randomized Controlled Trials. *Frontiers in immunology*, 13, 896476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.896476>

Zhang, W., Qi, S., Xue, X., Al Naggar, Y., Wu, L. Wang, K. (2021). Understanding the Gastrointestinal Protective Effects of Polyphenols using Foodomics-Based Approaches. *Frontiers in immunology*, 12, 671150. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671150>

Zhou L. (2016). AHR Function in Lymphocytes: Emerging Concepts. *Trends in immunology*, 37(1), 17–31. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.11.007>

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 autores a la revista *Pinelatioamericana*.

Contribución de los autores:

La autora ha elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hace públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.

Efectos biológicos de los azúcares libres en la salud

Efeitos biológicos dos açucars livres na saúde

Biological effects of free sugar on health

Azucena Rodríguez-Flores¹, Vicente Sandoval Herrera².

¹ Magister en Ciencias con especialidad en inmunología. Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas; México. Correo de contacto: arodriguezfl@ipn.mx

² Doctor en Ciencias con especialidad en Investigación en Medicina. Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Departamento de Fisiología; Ciudad de México. Correo de contacto: vsandovalh@ipn.mx

Fecha de Recepción: 2023-07-03 Aceptado: 2023-11-10



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

© 2023 *Pinelatinoamericana*

Resumen:

La dieta occidental se caracteriza por el consumo de alimentos procesados y refinados, incluye el exceso en la ingesta de grasas y carbohidratos (azúcares), lo que nos lleva a una mal nutrición y a un desbalance energético. El consumo en exceso de sacarosa y fructuosa presente en las bebidas dulces se ha asociado con desórdenes metabólicos como diabetes mellitus tipo II, enfermedades cardiovasculares, hígado graso no alcohólico, obesidad, cáncer de mama, dificultad en aprendizaje, pérdida de la memoria, ansiedad y depresión. El objeto de este artículo es destacar los efectos negativos del consumo de bebidas dulces en nuestra salud, así como ofrecer a los profesionales de la salud información de las diferentes hipótesis sobre como el consumo en exceso de azúcares impacta en la biología de los sistemas psico-neuro-inmuno-endocrinológicos.

Palabras Claves: azúcar y su relación con: inflamación; obesidad; autoinmunidad; artritis reumatoide; cerebro.

Resumo:

La dieta occidental se caracteriza por el consumo de alimentos procesados y refinados, incluye el exceso en la ingesta de grasas y carbohidratos (azúcares), lo que nos lleva a una mal nutrición y a un desbalance energético. El consumo en exceso de sacarosa y fructuosa presente en las bebidas dulces se ha asociado con desórdenes metabólicos como diabetes mellitus tipo II, enfermedades cardiovasculares, hígado graso no alcohólico, obesidad, cáncer de mama, dificultad en aprendizaje, pérdida de la memoria, ansiedad y depresión. El objeto de este artículo es destacar los efectos negativos del consumo de bebidas dulces en nuestra salud, así como ofrecer a los profesionales de la salud información de las diferentes hipótesis sobre como el consumo en exceso de azúcares impacta en la biología de los sistemas psico-neuro-inmuno-endocrinológicos.

Palabras chave: açúcar e inflamação, açúcar e imunidade; açúcares e o cérebro; sacarose e obesidade; sacarose e autoimunidades.

Abstract:

The western diet prevails in the world, which is characterized by the consumption of processed and refined foods, added to the excess intake of fats and carbohydrates (sugars), which leads to malnutrition and an energy imbalance. Excess consumption of sucrose present in sweet drinks has been associated with metabolic disorders such as type II diabetes mellitus, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, breast cancer, learning difficulties and memory loss, anxiety and depression. The purpose of this article is to raise awareness about the effects of consuming sweet drinks on our health, as well as to offer health professionals information on the different hypotheses about how excessive consumption of sugars impacts the biology of psychosystems, neuro-immuno, and endocrinological. Reason for which this brief review was written considering the most recent publications using the keywords sugar and its relationship with: inflammation, obesity, autoimmunity, rheumatoid arthritis, brain, emotions.

Keywords: sugar and its relationship with: inflammation; obesity; autoimmunity; rheumatoid arthritis; brain.

Introducción

La alimentación es la fuente de energía necesaria para el funcionamiento adecuado de los sistemas biológicos, pero además tiene componentes psicoemocionales, representa un vínculo social y de expresión cultural (Vargas, 2015). Por tanto, desde el punto de vista de la Psiconeuroinmunoendocrinología (PINE/PNEI)¹, la alimentación es un factor basal relevante en los estados de salud-enfermedad de los seres humanos (Dubourdieu, 2022).

En los últimos años se han acumulado evidencias de las alteraciones a la salud, por la llamada “dieta occidental” que prevalece en México y en el mundo, la cual se caracteriza por el consumo de alimentos procesados y refinados, con alto contenido de sal, grasas saturadas y carbohidratos (azúcares), lo que ha llevado a una malnutrición (Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud, 2021).

En 2016 se reportaron hasta 1900 millones de adultos con sobrepeso u obesidad, con 462 millones de personas en desnutrición (OMS, 2021). De acuerdo la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2018), en México, del total de adultos de 20 años y más, 39.1% tenían sobrepeso y 36.1% obesidad (Barquera et al., 2020). Esas estadísticas no fueron exclusivas de México, ya que en otros países como Argentina casi un cuarto de la población adulta sufrió obesidad (Galante et al., 2016). Según las últimas estadísticas nacionales de 2013 y 2018, en 5 años, la proporción de argentinos adultos con obesidad pasó de 20,8% a 25,4%, es decir que el porcentaje de la población con obesidad siguió en aumento (Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina, 2019).

Uno de los factores atribuibles con el incremento del sobrepeso y la obesidad ha sido el consumo de bebidas dulces que en México y en Latinoamérica ha venido en aumento. Un reporte de la gaceta de la Universidad Autónoma de México mencionó que México ocupó el primer lugar en el consumo de refrescos, con un consumo hasta 40% mayor a Estados Unidos, que ocupó el segundo lugar (Delgado, 2019).

El consumo de azúcares se ha asociado con el desarrollo de desórdenes metabólicos como la diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, obesidad, dislipidemia, algunos tipos de cáncer como el de mama, desórdenes mentales con pérdida de la memoria e incremento en ansiedad y depresión (Fioramonti y Pénicau, 2019; Jiménez-León y Ordoñez Araque, 2021). En el caso de México, las principales causas de defunción por enfermedades no trasmisible en 2019 fueron las enfermedades del corazón, la diabetes y tumores malignos, padecimientos asociados con el sobrepeso y obesidad (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2020).

Por los motivos antes expuestos, el propósito de esta revisión es analizar los efectos del consumo en exceso de azúcares libres o de bebidas azucaradas, tanto

¹ A los fines de este artículo, los acrónimos PINE/PNEI son sinónimos y difieren sólo en el orden en que se consignan las primeras letras de los cuatro ejes cardinales del enfoque, según uso en los distintos países.

con sacarosa como con jarabe de maíz alto en fructuosa y sus repercusiones en las alteraciones de los diferentes mecanismos de regulación, conductuales, hormonales, neuronales e inmunológicos, y su impacto en el estado salud-enfermedad.

Método

Se realizó una revisión considerando las publicaciones científicas del 2010 a la fecha, utilizando las palabras clave azúcar y su relación con: inflamación, obesidad, autoinmunidad, artritis reumatoide, y cerebro. Se usaron los siguientes buscadores científicos: Pubmed, Conricyt, Scopus, Elsevier, Google Scholar, Scielo.

Los artículos que fueron seleccionados constaron de los siguientes criterios de selección: artículos científicos en el idioma español o inglés, que propusieran mecanismos biológicos por los que el consumo de azúcar o bebidas dulces afecta la salud y algunas de las patologías asociadas al consumo de bebidas dulces.

Se recopilaron un total de 78 fuentes bibliográficas. Se excluyeron aquellas que no cumplieron con los criterios de selección, aquellas cuyos resultados fueron poco claros o no aportaban información nueva, y finalmente se excluyeron aquellos cuyo origen de las patologías no tenían relación directa con el consumo de bebidas dulces. Se incluyó un total de 55 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Resultados

Antes de iniciar con las aportaciones de las diferentes investigaciones que fueron revisadas, es relevante puntualizar algunos de los ejes que conforman los sistemas PINE y su relación con la ingesta de bebidas dulces.

Cuando se ingieren azúcares, se digieren ya desde la cavidad bucal, el estómago y el intestino, y se descomponen mediante enzimas especializadas en cada sistema, tal es el caso de la sacarosa o azúcar de mesa que se desdobla en glucosa y fructuosa. De tal manera que en el caso de las bebidas dulces la disposición inmediata de azúcares libres provoca que el metabolismo de estos sea incompleto, de tal forma que sus componentes actuarán directamente en los diferentes sistemas.

La regulación del apetito y la ingesta de energía aparentemente está influenciada por dos componentes; el homeostático y el hedonista. Sin embargo, desde el punto de vista PINE existen otros factores asociados a esta regulación como son: el epigenético, el sociocultural, económico, cognitivo, y el emocional que impactarán de manera directa en nuestras conductas alimenticias (Hernández Ruiz de Eguilaz et al., 2018; Dubourdieu, 2022). Los mecanismos fisiológicos que abarcarán la regulación homeostática del apetito, a causa de las sensaciones de hambre - saciedad y el balance energético ocurren en el hipotálamo (Carranza Quispe, 2016; Hernández Ruiz de Eguilaz et al., 2018). Estos mecanismos son mediados por hormonas, neuropéptidos y algunas citocinas, mensajeros que podrían

ser estimulados directamente por el tipo de alimentos o neuroquímicamente por las señales bioquímicas estimuladas en los diferentes sistemas PINE, así como los metabolitos derivados del microbiota (Hernández Ruiz de Eguilaz et al., 2018).

Eje intestino-cerebro-sistema inmunológico-microbiota

La comunicación entre el intestino y el cerebro es multidireccional; las señales químicas que estimulan el intestino, como aminoácidos, carbohidratos (azúcares) o lípidos, activan a las células epiteliales de la mucosa intestinal a través del nervio vago por ramas sensitivas del sistema parasimpático, y de regreso, es decir del cerebro al intestino de manera bidireccional (Romaní-Pérez et al., 2021; Rovasio, 2022). En el segmento proximal del intestino delgado fueron identificadas células sensoriales entero-endócrinas llamadas neurópodos, las cuales expresan receptores de superficie para nutrientes, bioproductos microbianos y moléculas señal (Buchanan et al., 2022). Las células neurópodos presentan receptores sensoriales especiales para detectar el azúcar y se identifican como T1R2/3 (receptor del sabor tipo 1, miembro 2 y 3); al estimularse liberan glutamato y envían señales a la rama vagal, y de ahí al encéfalo, área gustativa. Los estímulos recibidos que se envían al encéfalo contribuyen a la regulación de las señales de hambre-saciedad y el estado de ánimo de las personas (Kaelberer et al., 2020; Tan et al., 2020). Por otro lado, recientemente se han identificado neuronas gustativas especiales responsables de codificar los sabores dulces. Estas se encuentran localizadas en el núcleo parabraquial medial, región del cerebro asociada con la identificación de sabores apetitivos y aversivos (Fu et al., 2019). En otras palabras, existe aparentemente un sistema gustativo periférico con preferencia a lo dulce y está dado por receptores de las neuropodas del tubo digestivo, que estimulan directamente a las neuronas de áreas gustativas del cerebro, lo que hace que los individuos se sientan bien, tal vez por la activación del sistema de recompensa (mecanismos que aún siguen en estudio) (Fu et al., 2019; Buchanan et al., 2022). En resumen, se puede decir que hasta ahora se han descrito sistemas asociados a la preferencia por los sabores dulces: uno central a nivel de cerebro y otro periférico, a nivel del tubo digestivo.

Por otro lado, el intestino cuenta con un sistema inmunológico especializado, el más grande de nuestro cuerpo denominado tejido linfoide asociado al tracto gastrointestinal (GALT). El intestino es una gran reserva de microbiota que influye en la comunicación entre los sistemas por medio de los productos de su metabolismo. Por ejemplo los ácidos grasos de cadena corta como el butirato, ácido acético, ácido propiónico a los cuales se les atribuye cierta actividad neuro-activa, es decir que tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica e inducir la producción de neurotransmisores como dopamina, serotonina, glutamato, por mencionar algunos. Por tanto, estos mediadores provenientes del microbiota pueden modular o direccionar las conductas alimenticias, las respuestas inmunológicas e influir en la pérdida de la homeostasis de los sistemas conduciendo al desarrollo de diversas enfermedades.

Azúcares y memoria

La fuente principal de energía para el cerebro es la glucosa, sin embargo, los hallazgos muestran que dietas altas en sacarosa pueden alterar la función de las neuronas en diferentes áreas del cerebro, lo que pudiera derivar en alteraciones en la memoria u otras patologías (Díaz et al., 2022). En los siguientes párrafos se comentarán algunas de las evidencias experimentales que demuestran las alteraciones en el cerebro provocadas por dietas altas en azúcares.

Una de las alteraciones provocado por el consumo alto en azúcar o grasas en roedores es el deterioro de la memoria espacial. En experimentos se colocó al roedor en una tina de agua y el roedor tuvo que localizar una plataforma mediante pistas que se colocan alrededor de la tina. En esta prueba, como en pruebas de la memoria a corto plazo y de reconocimiento de objetos novedosos, se han mostrado alteraciones en la memoria espacial de los animales con dietas altas en azúcares respecto a sus controles (Hernández Ruiz de Eguilaz et al., 2018; Hernández-Ramírez et al., 2021). Es interesante notar que las mencionadas alteraciones se mostraron en experimentos a corto plazo (Kruse et al., 2019; Colantuoni et al., 2001; Hernández Ramírez et al., 2021).

El hipocampo es un área del cerebro que se ha asociado con la memoria a corto plazo y se ha señalado como una de las áreas afectadas por dietas en los roedores con consumo de sacarosa al 35% y se ha observado que la vía Temporoammonica (TA) del hipocampo es la que se encuentra alterada (Lemos et al., 2016). Investigaciones en el Hipocampo de roedores han señalado que la memoria, desde el punto de vista electrofisiológico, se explica por el registro de un potencial despolarizante con un curso temporal de larga duración denominado Potenciación a largo plazo (LTP). Recientemente se encontró un deterioro de la LTP de la vía perforante al giro dentado en ratas expuestas a una dieta alta en sacarosa (20%) por 24 semanas y se demostró que dicha vía era la responsable del deterioro, al revertir dicha respuesta mediante el empleo de un inhibidor de la recaptura de catecolaminas. (Hernández-Ramírez et al., 2021).

Además de las alteraciones en los registros electrofisiológicos del hipocampo, también se han documentado alteraciones neuroquímicas en otras áreas del cerebro, Así, en un trabajo en el que sometieron a roedores a consumo de sacarosa al 10% se observaron aumentos en la concentración de dopamina en el núcleo accumbens, en lo que se denomina “atracción de comida”, que es semejante a la respuesta que se presenta luego del consumo de sustancias adictivas (Rada et al., 2005). Otro investigadores sometieron a ratas a un modelo de “atracción” con sacarosa al 25% por 30 días; mostraron sensibilización de los receptores D-1 y μ -1 apreciándose un incremento de la expresión de receptores mediales y laterales (*core* y *shell*) del núcleo accumbens de receptores D-1. En cambio, los receptores μ -1 incrementaron su expresión en la corteza cingulada, hipocampo, locus coeruleus y área lateral del núcleo accumbens. La relevancia de esas investigaciones es que con el modelo de atracción se demuestra que hay áreas del cerebro relacionadas con la recompensa y el placer estimuladas por la sacarosa, que induce la liberación del neurotransmisor dopamina y que además se remodela la expresión de receptores a dopamina en dichas áreas por el consumo de sacarosa (Colantuoni et al., 2001).

Una característica del cerebro y que ha contribuido a su evolución, es la capacidad de modificar la cantidad de neuronas y sinapsis, su neuroplasticidad; existen diversos tipos de estímulos ambientales que pueden contribuir en la distribución y densidad de dichas ramificaciones o a su disminución, dependiendo de la naturaleza del estímulo ambiental, siendo el hipocampo muy susceptible a responder a los estímulos ambientales. Algunos de estos estímulos son por ejemplo: el ejercicio (Voss et al., 2019), la interacción social (Loisy et al., 2023), incluso la estimulación de una rama del nervio vago se ha demostrado que promueve la plasticidad sináptica de la región CA1 del hipocampo (Olsen et al. 2022).

Azúcar, Inmunidad y efecto de la dieta alta en azúcar en las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR)

Las células que conforman el sistema inmunológico (SI) son: los neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, células cebadas, linfocitos de la inmunidad innata y linfocitos de la inmunidad adaptativa, y muy recientemente los adipocitos, por mencionar algunas células. El SI reconoce agentes nocivos por medio de moléculas en la superficie de las membranas celulares denominados receptores de patrón de reconocimiento, de sus siglas en inglés PRR, siendo un ejemplo de ellos los *Toll- Like Receptor* (TLR). Estos se clasifican en grupos de acuerdo con su estructura y a su capacidad de reconocer moléculas de diferente naturaleza química, pero con un patrón similar en su estructura. Así, pueden reconocer grupos de microorganismos tanto del microbiota como de patógenos externos y se denominan “patrones moleculares asociados a microorganismos” o a patógenos y se identifican por sus siglas en inglés como PAMS o MAPS. Por otro lado, el SI también reconoce moléculas dañadas provenientes de sus propias células denominadas DAMPS (patrones moleculares asociados a daño), las cuales bajo ciertas circunstancias (genéticas y ambientales) del huésped podrían desencadenar respuestas erróneas del SI de tipo autoinmune. Sin embargo, todas las funciones biológicas de estas células requieren de un alto consumo de energía y es la glucosa la principal fuente de energía necesaria para los cambios metabólicos que ocurren en las células inmunológicas (Li y Wu, 2021).

Respuesta de las células de SI frente a un exceso de azúcares de la dieta

Se han propuesto hipótesis que tratan de explicar cómo se afecta el SI ante la presencia de un exceso de azúcar. Una de ellas plantea la participación de los azúcares en la respuesta inmuno metabólica integral de las células y la inducción de un estado de meta inflamación (Lee y Dixit, 2020). La disposición en exceso y rápida de una fuente de energía obtenida de la sacarosa, sobre todo de bebidas azucaradas altas en fructuosa, conduce a un metabolismo incompleto y sus componentes pasan directamente a la sangre y a otros órganos. Se conoce que la glucosa usa transportadores de glucosa tipo GLU (GLUT6) y cotransportadores dependientes de sodio denominados SGLT, y la fructosa por transportadores tipo GLUT5 facilitando su entrada directa a las células inmunes (Carbó y Rodríguez,

2023).

Por otra parte, la glucosa y fructuosa que llegan directamente a las células del SI “da una señal falsa de peligro” y estimulan las vías de señalización al interior de los neutrófilos y macrófagos; se ha propuesto que esta vía de señalización está dada por el receptor TLR-4 (molécula que reconoce lipopolisacáridos). Algunos estudios indican que la fructuosa puede promover la translocación de moléculas microbianas desde la vena porta del tracto intestinal activando el factor nuclear kappa B (NF- κ B) por la vía de señalización de las quinasas Janus tipo 2 (JAK2) y el factor de activación de la transcripción tipo 3 (STAT3) e inducir así la liberación de las citocinas inflamatorias, como las interleucinas (IL): IL-1 beta, IL-6 y el Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) (Della Corte et al., 2018). Sin embargo, aún hay resultados contradictorios con respecto a las diferencias en los niveles séricos de estas citocinas asociados a una dieta alta en sacarosa o fructuosa en modelos de ratón hembras y machos (Church et al., 2022; Ma et al., 2022).

Otra hipótesis indica que la fructoquinasa, enzima importante en el metabolismo de la fructuosa, juega un papel relevante en la respuesta inflamatoria en el hígado graso no alcohólico. Para investigar la relación entre la respuesta inflamatoria inducida por fructuosa, se realizó un experimento con ratones modificados genéticamente a los cuales se les inhibió la función de la fructoquinasa. Estos, al recibir una dieta rica en fructuosa, o en ácidos grasos saturados, mostraron una disminución de la inflamación y el daño hepático presente en ratones con presencia de la enzima. Los resultados indicaron que los productos del metabolismo de la fructuosa en este modelo fueron necesarios para iniciar las señales que dan lugar a la respuesta inflamatoria en el hígado (Ishimoto et al., 2013).

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por presentar inflamación crónica, producto del daño generado por las respuestas erróneas del SI hacia los componentes moleculares del propio organismo causando progresivo daño a tejidos y órganos. Aún no se conoce con claridad la etiología de estas enfermedades, pero se sabe que existen varios factores que influyen en su aparición como son: factores genéticos y ambientales, así como la falta de regulación de respuestas inmunes erróneas, que se caracteriza por la disminución de la población de linfocitos denominados T reguladores (T reg.), y con la pérdida de tolerancia a los propios componentes del cuerpo. Algunos estudios han encontrado un aumento significativo de un tipo de linfocitos cooperadores denominados Th17 y de la citocina interleucina 17 (IL-17) moléculas presentes en pacientes con enfermedades autoinmunes (Yasuda et al., 2019).

La frecuencia de las enfermedades autoinmunes en las diversas poblaciones ha ido en aumento en los últimos años (Palmezano-Díaz et al., 2018). Es de interés entonces analizar cómo la dieta rica en azúcares ha influido en su aparición. Hu, y colaboradores en 2014 estudiaron el efecto del consumo de bebidas dulces (refrescos) en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR). Se aplicó una encuesta a mujeres estadounidenses proclives a beber bebidas azucaradas; se observó un incremento en la seroconversión a AR comparado con mujeres que no consumían dichas bebidas, aumentando el riesgo de padecer AR hasta un 63% en aquellas mayores a 55 años y quienes consumían más de un refresco al día comparado con quienes no consumían refresco o menos de uno (Hu et al., 2014). En un segundo estudio se observó que en las mujeres con predisposición a desarrollar AR

presentaban alteración en la microbiota, con perturbación en los mecanismos de regulación de las vías de inflamación. Además, se observó que el alto consumo de glucosa, fructuosa y bebidas azucaradas redujo significativamente las poblaciones microbianas “benéficas” del microbiota, como *Prevotella* (Ma et al., 2022) aunque en condiciones *Prevotella* y *Veillonella* podrían favorecer las respuestas inflamatorias crónicas presentes en AR, tema que aún merece seguir investigándose (Kroese et al., 2021).

Los linfocitos poseen moléculas transportadoras tipo GLUT siendo los GLUT 1 y los GLUT 3, los más estudiados. Se observó que al bloquear GLUT 1 en linfocitos T se disminuye la captación de glucosa afectando su proliferación y diferenciación, lo cual puede comprometer la inmunidad adaptativa y aumentar la susceptibilidad a ciertas infecciones. No así la de los linfocitos T reguladores o linfocitos T citotóxicos (Lang et al., 2020), por lo que se sigue investigando la existencia de otros mecanismos de captación de glucosa por parte de estas poblaciones linfoides. En una investigación reciente se identificó que la subpoblación de linfocitos Th 17 posee el transportados GLUT3 el cual facilita el transporte de la glucosa a estas células y la formación de acetil Coenzima A. Esto incentiva su proliferación y sus funciones contribuyendo de manera importante a la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes, proponiéndose que pudiera ser un punto de control en la modulación de la respuesta autoinmune (Hochrein et al., 2022). Por otro lado, algunos estudios realizados en ratones libres de gérmenes y con dieta libre de antígenos reportaron que la glucosa promueve la actividad de la enzima deshidrogenasa retinaldehído (RALDH) en macrófagos del intestino delgado y esta enzima es necesaria para la conversión de la vitamina A en ácido retinoico, esencial para la diferenciación de linfocitos T a linfocitos T reguladores, importantes en la inducción de la tolerancia inmunológica en las enfermedades de tipo autoinmune (Ko et al., 2020).

Azúcares y obesidad

El tejido adiposo es considerado como un órgano neuroinmunoendocrino por su capacidad de secretar hormonas, citocinas y neuropeptidos como la resistina, adiponectina, leptinas, hormonas sexuales, glucocorticoides, además de moléculas señal como angiotensinógeno, adipocinas, Interleucinas 6 (IL-6), quimiocinas, factor de necrosis tumoral (TNF α) y neuropeptido Y (Ahima y Flier, 2000). Por otro lado, se ha descrito que el tejido adiposo posee fibras nerviosas aferentes y eferentes que conectan con la médula espinal y de ahí al talámo. Se ha demostrado que la activación de terminales nerviosas simpáticas modula los procesos de lipogénesis en el tejido adiposo blanco (Bartness et al., 2014).

La relación entre el consumo de bebidas dulces y la obesidad aún sigue en controversia debido a que existen varias investigaciones que analizaron los efectos del consumo de bebidas dulces con jarabe de maíz alto en fructosa (HFCS) y/o con sacarosa y encontraron resultados contradictorios. Tal es el caso de un estudio donde se observó que el consumo diario de concentraciones altas de sacarosa (10%) y de Jarabe de maíz alto en fructosa (HFCS) (8%) por 8 semanas mostró un incremento del peso corporal significativo en ratas tratadas con HFCS, pero no el

de las ratas con sacarosa (Bocarsly et al., 2010). Sin embargo, en otros estudios el aumento de peso de los animales fue similar empleando dietas con sacarosa o con HFCS, sin diferencias significativas entre ellos (Sadowska y Bruszkowska, 2017), pero sí respecto a los animales con alimento estándar (chow). Algunas de las razones por las cuales no existió consistencia en los resultados reportados pueden ser debido a las diferencias en el metabolismo de la fructuosa y la glucosa., dado que la HFCS tiene un mayor porcentaje en fructosa (White, 2008). La HFCS desregula el sistema de saciedad impulsado por la insulina, al disminuir la liberación de ésta en el páncreas (Curry, 1989). A diferencia de la glucosa que induce liberación de insulina del páncreas, y puede actuar como una sustancia que induce saciedad (Havel, 2005).

Una hipótesis que postula porqué la fructuosa induce aumento de peso es que dicha azúcar tiene acciones colectivas a nivel del sistema nervioso central y periférico, produciendo una desregulación del sistema hambre-saciedad y en consecuencia un mayor consumo de bebidas que la contienen (Payant y Chee, 2021). Por otro lado, se registró que ratas alimentadas con jarabe dulce alto en fructuosa aumentó el tejido graso visceral, mientras que las alimentadas con glucosa incrementaron el tejido graso cutáneo. Estas diferencias mostraron que dependiendo del tipo de azúcar serán las vías de señalización que se estimularán para la lipogénesis y los riesgos a desarrollar desordenes metabólicos como diabetes tipo 2, hipertensión, hiperlipidemia y aterosclerosis (DiNicolantonio et al., 2018).

En resumen, las investigaciones en roedores demuestran que hay una relación entre el consumo de dietas altas en HFCS o azúcares añadidos, y el incremento en el peso corporal, con efecto más notable para la fructosa respecto de la sacarosa, debido al metabolismo que sufre la fructosa en el hígado aumentando la lipogénesis, y a los efectos en la desregulación del sistema hambre-saciedad estimulando la alimentación, más que la saciedad, a diferencia de la sacarosa, que como ya se comentó, la insulina circulante puede actuar como un agente que disminuye el hambre.

Discusión

La presencia de receptores sensoriales que detectan el alimento sabroso y alto en calorías se encuentra en la boca, en el intestino. En el SNC fueron descritas neuronas gustativas que transducen las señales del sabor dulce al tálamo gustativo por medio de la liberación de neurotransmisores como Dopamina (Fu et al., 2019). El sistema sensor al parecer funciona así para mantener el balance energético, ya que es prioritario mantener las funciones de los órganos y la homeostasis del cuerpo. Así, la industria de los alimentos ha explotado estas preferencias para imponer cierto tipo de marcas y productos que son fácilmente accesibles para su consumo (Théodore et al., 2019).

Debido a que los alimentos de sabor dulce y con exceso de grasas son muy palatables (Mennella, 2014), actualmente la industria alimentaria está utilizando jarabes de maíz alto en fructosa como conservador de alimentos, y para darle textura

y sabor a los mismos, ya que la fructosa es más dulce que la glucosa (v/v), lo que hace a los alimentos más apetecibles.

La glucosa es una fuente de energía importante para muchas de las funciones biológicas, ya que en un sujeto sano el cerebro solo funciona con glucosa y no con otras fuentes de energía. Sin embargo, los azúcares adicionados a las bebidas y alimentos (sacarosa y jarabe alto en fructuosa), cuando se consumen en exceso dañan la salud (Malik y Hu, 2022, Diaz-Gerevini et al., 2023).

Existen varias hipótesis que explican lo que sucede cuando se consumen bebidas con alto contenido de fructosa. La primera hipótesis indica que la disposición inmediata de la fructuosa provoca una escasa absorción de ésta, por lo que la molécula pasa de manera rápida del intestino a la sangre periférica y a todos los órganos y células que poseen transportadores de glucosa (GLUT), como los adipocitos, el riñón, músculos, células del sistema inmunológico, células del cerebro, así como las células del endotelio vascular cerebral, por mencionar algunas. La segunda hipótesis propone que el exceso de fructuosa ingerida provoca que la misma se metabolice a alta velocidad en los hepatocitos por acción de la enzima fructoquinasa en su isoforma C produciendo acetil Coenzima A, que es el sustrato para la síntesis de los ácidos grasos. Ello favorece la lipogénesis con una sobreproducción de ácidos grasos por el hígado, promoviendo el depósito de lípidos en tejido adiposo visceral (VAT) con el infiltrado de células inflamatorias como monocitos y macrófagos. Ambas poblaciones celulares se organizan formando estructuras de apariencia coronoidal, que contribuyen a la inflamación de bajo grado presente en obesidad y a la resistencia a insulina, debido a la presencia de micro RNA que interfiere en la señales de regulación de la glucosa dependientes de insulina. Mientras, la glucosa favorece el depósito de tejido adiposo subcutáneo (DiNicolantonio et al., 2018; Lee y Dixit, 2020).

Otra hipótesis está relacionada con la disbiosis inducida por el exceso de azúcares a nivel intestinal provocando un desequilibrio entre el microbiota y los microorganismos patógenos del intestino, con aumento de la permeabilidad intestinal. Esto genera señales sistémicas que favorecen una respuesta inflamatoria aguda vía los diferentes factores nucleares, con perturbaciones en la producción de metabolitos por parte de los microorganismos de la microbiota y la liberación de diversas moléculas que actúan como neurotransmisores. Si el desequilibrio microbiota- intestino- inmunidad- cerebro se sostiene por largo tiempo se inducirá una perturbación de todos los sistemas PNEI (o PINE) habida cuenta de la dinámica conexión entre el intestino-cerebro y quizá favoreciendo otras patologías relacionadas con diversas manifestaciones neuropsiquiátricas (Bustos-Fernández y Hanna-Jairala, 2022; Oberto y Defagó, 2022; Shin y Kim, 2023). Quizá en poco tiempo se demuestre acabadamente el mecanismo molecular por el cual las bebidas azucaradas inducen la meta inflamación y los cambios epigenéticos asociados a los diversos sistemas del organismo. Los autores se inclinan por la hipótesis de que la disbiosis provocada por el consumo en exceso de azúcares añadidos provoca una modificación en los mecanismos de regulación homeostática en los diferentes sistemas provocando perturbaciones a largo plazo en las vías de señalización moleculares que perpetúan la respuesta inflamatoria aguda favoreciendo alteraciones epigenéticas (Vaziri et al., 2020). Las mismas alteran los mecanismos de regulación homeostática aunque restan muchas preguntas por responder al

respecto.

Ya sea por el desarrollo tecnológico, económico y social, o la necesidad biológica, la conducta de búsqueda de alimento palatables ha sido dirigida -y potenciada por el mercado- hacia el consumo de bebidas altas en azúcares añadidos, y por lo que aquí se ha expuesto, aumentan el riesgo de desarrollar algunas de las patologías revisadas.

Conclusiones

En esta revisión se han analizado los diferentes efectos biológicos de los azúcares libres provenientes de las bebidas dulces. Se ha señalado que la disposición inmediata de una fuente de energía libre, provocará alteración de las rutas metabólicas específicas para glucosa y fructuosa. Ello facilita la presencia de azúcares libres principalmente fructuosa, cuyo metabolismo incompleto favorece la glucogénesis y la síntesis de ácidos grasos en triglicéridos, favoreciendo el aumento del tejido adiposo visceral, aumento del infiltrados de macrófagos y monocitos, de resistencia a la insulina, además de la síntesis de citocinas inflamatorias, hormonas y neuropéptidos que activan vías adrenérgicas que impactarán en la desregulación de los mecanismos de control del apetito en el hipotálamo, estimulando más aún el consumo en exceso de estas bebidas.

Por otro lado, existen receptores específicos a nivel periférico (sistema digestivo) y a nivel central (cerebro) para el sabor dulce, que biológicamente hace que las personas tengan mayor preferencia por los sabores dulces, lo cual se favorece por el fácil acceso a este tipo de bebidas en los diferentes comercios. Además, el exceso en el consumo de azúcares provocará disbiosis intestinal alterando la permeabilidad intestinal y el equilibrio homeostático entre el microbiota y los microorganismos patógenos, así como la desregulación del sistema entero-endocrino enviando señales al sistema nervioso central que impactarán en los mecanismos de regulación psico-neuro-inmuno-endocrina. Ello ocasionará perturbaciones en la conducta alimenticia y en consecuencia, el aumento del almacenamiento de energía en el tejido adiposo con el desarrollo de un estado de metainflamación. Se puede aceptar entonces que la fructuosa y la glucosa en exceso son disruptores de los sistemas PINE. En consecuencia, para el mantenimiento de una buena salud sería recomendable reducir o eliminar el consumo de bebidas dulces, así como aumentar el consumo de antioxidantes y alimentos ricos en fibras que ayudarán a una mejor absorción y metabolismo de los azúcares naturales ingeridos a través de una alimentación correctamente balanceada. Sumado a ello, fomentar un estilo de vida saludable desde las cinco dimensiones de la PINE: Biológico (alimentación, ejercicio, sueño, eliminación), cognitivo, emocional, ecológico-cultural o social y transcendental.

Bibliografía

- Ahima, R. S. y Flier, J. S. (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 11(8), 327–332. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00301-5](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00301-5)
- Barquera, S., Hernández-Barrera, L., Trejo-Valdivia, B., Shamah, T., Campos-Nonato, I. y Rivera-Dommarco, J. (2020). Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19. Salud publica de Mexico*, 62(6), 682–692. <https://doi.org/10.21149/11630>
- Bartness, T. J., Liu, Y., Shrestha, Y. B. y Ryu, V. (2014). Neural innervation of white adipose tissue and the control of lipolysis. *Frontiers in neuroendocrinology*, 35(4), 473–493. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.04.001>
- Bocarsly, M. E., Powell, E. S., Avena, N. M. y Hoebel, B. G. (2010). High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 97(1), 101–106. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.02.012>
- Buchanan, K. L., Rupprecht, L. E., Kaelberer, M. M., Sahasrabudhe, A., Klein, M. E., Villalobos, J. A., Liu, W. W., Yang, A., Gelman, J., Park, S., Anikeeva, P. y Bohórquez, D. V. (2022). The preference for sugar over sweetener depends on a gut sensor cell. *Nature neuroscience*, 25(2), 191–200. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00982-7>
- Bustos-Fernández LM y Hanna-Jairala I. Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica. *Rev Gastroenterol Perú*. 30 de junio de 2022; 42(2):106-1. <https://revistagastroperu.com/index.php/rgp/article/view/1438>
- Carbó, R. y Rodríguez, E. (2023). Relevance of Sugar Transport across the Cell Membrane. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6085. <https://doi.org/10.3390/ijms24076085>
- Carranza Quispe, L. E. (2016). Fisiología del apetito y el hambre. *Enfermería Investiga*, 1(3 Sep), 117–124. <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/754>
- Church, J. S., Renzelman, M. L. y Schwartzer, J. J. (2022). Ten-week high fat and high sugar diets in mice alter gut-brain axis cytokines in a sex-dependent manner. *The Journal of nutritional biochemistry*, 100, 108903. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108903>
- Colantuoni, C., Schwenker, J., McCarthy, J., Rada, P., Ladenheim, B., Cadet, J. L., Schwartz, G. J., Moran, T. H. y Hoebel, B. G. (2001). Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport*, 12(16), 3549–3552. <https://doi.org/10.1097/00001756-200111160-00035>
- Curry D. L. (1989). Effects of mannose and fructose on the synthesis and secretion of insulin. *Pancreas*, 4(1), 2–9. <https://doi.org/10.1097/00006676-198902000-00002>
- Delgado, S. (28 de Oct. 2019). México, primer consumidor de refrescos en el mundo. *Gaceta UNAM*. <https://www.gaceta.unam.mx/mexico-primer-consumidor>.
- Della Corte, K. W., Perrar, I., Penczynski, K. J., Schwingshackl, L., Herder, C. y Buyken, A. E. (2018). Effect of Dietary Sugar Intake on Biomarkers of Subclinical Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients*,

- 10(5), 606.
<https://doi.org/10.3390/nu10050606>.
- Díaz, G. T. ., Campanella, C. ., Pigino, G., López, C. ., Priotto, S. . y Repossi, G. . (2022). Psicoimmunoneuroendocrinología (PINE): un enfoque para la comprensión, prevención y tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la obesidad. *Pinelatioamericana*, 2(3), 240–254.
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38785>
- Diaz-Gerevini, G., Priotto, S., Barotto, N., Astorquiza, P., Barbosa, C., López, P., y Repossi, G. (2023). Relación entre el síndrome metabólico y la salud cerebral. *Pinelatioamericana*, 3(2), 156–173.
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/42021>
- DiNicolantonio, J. J., Mehta, V., Onkaramurthy, N. y O'Keefe, J. H. (2018). Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Progress in cardiovascular diseases*, 61(1), 3–9.
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.12.001>
- Dubourdieu, M. (2022). Implicancias clínicas de la Psiconeuroinmunoendocrinología en Psicoterapia. *Pinelatioamericana*, 2(3), 203–212.
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/39298>
- Fioramonti, X. y Pénicaud, L. (2019). Carbohydrates and the Brain: Roles and Impact. En: C. Bosch-Bouju, S. Layé y V. Pallet. *Feed Your Mind - How Does Nutrition Modulate Brain Function throughout Life?* IntechOpen.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.88366>
- Fu, O., Iwai, Y., Kondoh, K., Misaka, T., Minokoshi, Y. y Nakajima, K. I. (2019). SatB2-Expressing Neurons in the Parabrachial Nucleus Encode Sweet Taste. *Cell reports*, 27(6), 1650–1656.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.040>
- Galante, M., O'Donnell, V., Gaudio, M., Begué, C., King, A. y Goldberg, L. (2016). Epidemiological Condition of Obesity in Argentina. *Revista Argentina de Cardiología*, 84(2), 126–132.
<https://doi.org/10.7775/rac.v84.i2.8028>
- Havel P. J. (2005). Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutrition reviews*, 63(5), 133–157.
<https://doi.org/10.1301/nr.2005.may.133-157>
- Hernández Ruiz de Eguilaz, M., Martínez de Morentin Aldabe, B., Almiron-Roig, E., Pérez-Diez, S., San Cristóbal Blanco, R., Navas-Carretero, S. y Martínez, J. A. (2018). Influencia multisensorial sobre la conducta alimentaria: Ingesta hedónica. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 65(2), 114–125.
<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.09.008>
- Hernández-Ramírez, S., Osorio-Gómez, D., Escobar, M. L., Rodríguez-Durán, L., Velasco, M., Bermúdez-Rattoni, F., Hiriart, M. y Guzmán-Ramos, K. R. (2021). Catecholaminergic stimulation restores high-sucrose diet-induced hippocampal dysfunction. *Psychoneuroendocrinology*, 127, 105178.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105178>
- Hochrein, S. M., Wu, H., Eckstein, M., Arrigoni, L., Herman, J. S., Schumacher, F., Gerecke, C., Rosenfeldt, M., Grün, D., Kleuser, B., Gasteiger, G., Kastenmüller, W., Ghesquière, B., Van den Bossche, J., Abel, E. D. y Vaeth, M. (2022). The glucose transporter GLUT3 controls T helper 17 cell responses through glycolytic-epigenetic reprogramming. *Cell metabolism*, 34(4), 516–532.e11.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.02.015>

- Hu, Y., Costenbader, K. H., Gao, X., Al-Daabil, M., Sparks, J. A., Solomon, D. H., Hu, F. B., Karlson, E. W. y Lu, B. (2014). Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *The American journal of clinical nutrition*, 100(3), 959–967. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.086918>
- Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. (2019). 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo: resultados definitivos. INDEC. https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2018). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018: presentación de resultados. *Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud*. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2019). Nota técnica sobre las estadísticas de defunciones registradas 2019. *Instituto Nacional de Estadística y Geografía*. https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/mortalidad/doc/defunciones_registradas_2019_nota_tecnica.pdf
- Ishimoto, T., Lanaspá, M. A., Rivard, C. J., Roncal-Jimenez, C. A., Orlicky, D. J., Cicerchi, C., McMahan, R. H., Abdelmalek, M. F., Rosen, H. R., Jackman, M. R., MacLean, P. S., Diggle, C. P., Asipu, A., Inaba, S., Kosugi, T., Sato, W., Maruyama, S., Sánchez-Lozada, L. G., Sautin, Y. Y., Hill, J. O., ... Johnson, R. J. (2013). High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 58(5), 1632–1643. <https://doi.org/10.1002/hep.26594>
- Jiménez-León, M. y Ordoñez Araque, M. R. (2021). Consumo de azúcares libres y sus efectos negativos en la salud. *Revista Qualitas*, 22(22), 073 - 089. <https://doi.org/10.55867/qual22.06>
- Kaelberer, M. M., Rupprecht, L. E., Liu, W. W., Weng, P. y Bohórquez, D. V. (2020). Neuropod Cells: The Emerging Biology of Gut-Brain Sensory Transduction. *Annual review of neuroscience*, 43, 337–353. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-091619-022657>
- Ko, H. J., Hong, S. W., Verma, R., Jung, J., Lee, M., Kim, N., Kim, D., Surh, C. D., Kim, K. S., Rudra, D. y Im, S. H. (2020). Dietary Glucose Consumption Promotes RALDH Activity in Small Intestinal CD103⁺CD11b⁺ Dendritic Cells. *Frontiers in immunology*, 11, 1897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01897>
- Kroese, J. M., Brandt, B. W., Buijs, M. J., Crielaard, W., Lobbezoo, F., Loos, B. G., van Boheemen, L., van Schaardenburg, D., Zaura, E. y Volgenant, C. M. C. (2021). Differences in the oral microbiome in patients with early rheumatoid arthritis and individuals at risk of rheumatoid arthritis compared to healthy individuals. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 73(11), 1986–1993. <https://doi.org/10.1002/art.41780>
- Kruse, M. S., Vadillo, M. J., Miguelez Fernández, A. M. M., Rey, M., Zanutto, B. S. y Coirini, H. (2019). Sucrose exposure in juvenile rats produces long-term changes in fear memory and anxiety-like behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 104, 300–307. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.016>
- Lang, F., Singh, Y., Salker, M. S., Ma, K., Pandya, A. A., Lang, P. A. y Lang, K. S. (2020). Glucose transport in lymphocytes. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*, 472(9), 1401–1406. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02416-y>

- Lee, A. H. y Dixit, V. D. (2020). Dietary Regulation of Immunity. *Immunity*, 53(3), 510–523. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.013>
- Lemos, C., Rial, D., Gonçalves, F. Q., Pires, J., Silva, H. B., Matheus, F. C., da Silva, A. C., Marques, J. M., Rodrigues, R. J., Jarak, I., Prediger, R. D., Reis, F., Carvalho, R. A., Pereira, F. C. y Cunha, R. A. (2016). High sucrose consumption induces memory impairment in rats associated with electrophysiological modifications but not with metabolic changes in the hippocampus. *Neuroscience*, 315, 196–205. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.018>
- Li, D. y Wu, M. (2021). Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 291. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00687-0>
- Loisy, M., Farah, A., Fafouri, A., Fanton, A., Ahmadi, M., Therreau, L., Chevaleyre, V. y Piskorowski, R. A. (2023). Environmental enrichment and social isolation modulate inhibitory transmission and plasticity in hippocampal area CA2. *Hippocampus*, 33(3), 197–207. <https://doi.org/10.1002/hipo.23478>
- Ma, X., Nan, F., Liang, H., Shu, P., Fan, X., Song, X., Hou, Y. y Zhang, D. (2022). Excessive intake of sugar: An accomplice of inflammation. *Frontiers in immunology*, 13, 988481. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.988481>
- Malik, V. S. y Hu, F. B. (2022). The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nature reviews. Endocrinology*, 18(4), 205–218. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00627-6>
- Mennella J. A. (2014). Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. *The American journal of clinical nutrition*, 99(3), 704S–11S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.067694>
- 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>
- Olsen, L. K., Moore, R. J., Bechmann, N. A., Ethridge, V. T., Gargas, N. M., Cunningham, S. D., Kuang, Z., Whicker, J. K., Rohan, J. G. y Hatcher-Solis, C. N. (2022). Vagus nerve stimulation-induced cognitive enhancement: Hippocampal neuroplasticity in healthy male rats. *Brain stimulation*, 15(5), 1101–1110. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.08.01>
- Organización Mundial de la Salud. (9 Jun 2021). Malnutrición. *Organización Mundial de la Salud*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
- Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. (17 Dic 2021). Informe Panorama Nutricional OMS FAO: El hambre en América Latina y el Caribe aumentó en 13,8 millones de personas en solo un año. *Organización Panamericana de la Salud*. <https://www.paho.org/es/noticias/7-12-2021-informe-panorama-nutricional-oms-fao-hambre-america-latina-caribe-aumento-138>
- Palmezano-Díaz, J. M., Figueroa-Pineda, C. L., Rodríguez-Amaya R. M. y Plazas-Rey L. K. (2018). Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia. *Medicina interna de México*, 34(4), 522-535. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i4.1871>
- Payant, M. A. y Chee, M. J. (2021). Neural mechanisms underlying the role of

- fructose in overfeeding. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 128, 346–357.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.034>
- Rada, P., Avena, N. M. y Hoebel, B. G. (2005). Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*, 134(3), 737–744.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.04.043>
- Romaní-Pérez, M., Bullich-Vilarrubias, C., López-Almela, I., Liébana-García, R., Olivares, M. y Sanz, Y. (2021). The Microbiota and the Gut-Brain Axis in Controlling Food Intake and Energy Homeostasis. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5830.
<https://doi.org/10.3390/ijms22115830>
- 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>
- Sadowska, J. y Bruszkowska, M. (2017). Comparing the effects of sucrose and high-fructose corn syrup on lipid metabolism and the risk of cardiovascular disease in male rats. *Acta scientiarum polonorum. Technologia alimentaria*, 16(2), 231–240.
<https://doi.org/10.17306/J.AFS.0482>
- Shin, C. y Kim, Y. K. (2023). Microbiota-Gut-Brain Axis: Pathophysiological Mechanism in Neuropsychiatric Disorders. *Advances in experimental medicine and biology*, 1411, 17–37.
https://doi.org/10.1007/978-981-19-7376-5_2
- Tan, H. E., Sisti, A. C., Jin, H., Vignovich, M., Villavicencio, M., Tsang, K. S., Goffer, Y. y Zuker, C. S. (2020). The gut-brain axis mediates sugar preference. *Nature*, 580(7804), 511–516. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2199-7>
- Théodore, F. L., Blanco García, I. y Juárez Ramírez, C. (2019). ¿Por qué tomamos tanto refresco en México? Una aproximación desde la interdisciplina. *INTER DISCIPLINA*, 7(19), 19-45.
<https://doi.org/10.22201/ceiich.24485705e.2019.19.70286>
- Vaziri, A., Khabiri, M., Genaw, B. T., May, C. E., Freddolino, P. L. y Dus, M. (2020). Persistent epigenetic reprogramming of sweet taste by diet. *Science advances*, 6(46), eabc8492.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abc8492>
- Voss, M. W., Soto, C., Yoo, S., Sodoma, M., Vivar, C. y van Praag, H. (2019). Exercise and Hippocampal Memory Systems. *Trends in cognitive sciences*, 23(4), 318–333.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.01.006>
- White J. S. (2008). Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *The American journal of clinical nutrition*, 88(6), 1716S–1721S.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.25825B>
- Yasuda, K., Takeuchi, Y. y Hirota, K. (2019). The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Seminars in immunopathology*, 41(3), 283–297.
<https://doi.org/10.1007/s00281-019-00733-8>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de sus 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 manuscrito, se hacen públicamente responsables de su contenido y aprueban esta versión final.

Relevancia de la contención del estrés por el psico terapeuta PINE/PNIE antes, durante y después de craneotomías con paciente despierto

Relevância da contenção do estresse pelo psicoterapeuta PINE/PNIE antes, durante e após craniotomias em pacientes acordados

Relevance of stress containment of the psychotherapist PINE/PNIE before, during and after craniotomies in awake patients

Orietta Mariana Sferco¹

¹ Licenciada en Psicología - Diplomada en Ciencias del Estrés y PINE (Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina. Asociación de Medicina del Estrés y PINE de Córdoba. Correo de contacto: oriesferco@gmail.com.

Fecha de Recepción: 2023-09-25 **Aceptado:** 2023-12-04



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

© 2023 *Pinelatinoamericana*

Resumen:

Los tumores cerebrales imponen abordajes desafiantes, con tiempos acotados. La complejidad técnica, logística y humana de la cirugía incrementa el estrés agudo sumado al crónico que transecta todas las etapas del proceso y alcanza también al equipo de Salud actuante.

En cirugías con craneotomías con el paciente despierto, el psicoterapeuta PINE tiene un rol específico en la preparación y asesoramiento sobre el procedimiento de mapeo cortical intraoperatorio (MCI). Colabora para que el paciente y la familia comprenda la modalidad de la técnica y los beneficios de realizarla. Involucra al paciente activamente en la cirugía para facilitar la posibilidad de valorar áreas funcionales y disminuir el riesgo de secuela quirúrgica, para una mejor calidad de vida.

El estrés precede al diagnóstico, es transversal y permanente durante todo el tratamiento. La ansiedad prequirúrgica y las terapéuticas posteriores requieren asistir al paciente y los suyos.

El enfoque PINE/PNIE es poco visibilizado en el proceso y en la divulgación científica especializada. El objetivo de este artículo es resaltar las ventajas de incorporar el abordaje PINE/PNIE pues permitiría favorecer el bienestar del paciente y su entorno antes, durante y después de la cirugía.

Palabras Claves: estrés; PINE-PNEI; neuropsicología intraquirúrgica; psicooncología; cirugía despierto; mapeo cerebral.

Resumo:

Os tumores cerebrais exigem abordagens desafiadoras, com tempos limitados. A complexidade técnica, logística e humana da cirurgia aumenta o estresse agudo somado ao estresse crônico que atravessa todas as etapas do processo e atinge também a equipe de Saúde atuante.

Nas cirurgias com craniotomias com o paciente acordado, o psicoterapeuta do PINE tem papel específico no preparo e aconselhamento do procedimento do mapeamento cortical intraoperatório (MCI). Colaborar para que paciente e familiares entendam a modalidade da técnica e os benefícios de realizá-la. Envolve ativamente o paciente na cirurgia para facilitar a possibilidade de avaliação de áreas funcionais e reduzir o risco de sequelas cirúrgicas, para uma melhor qualidade de vida.

O estresse precede o diagnóstico, é transversal e permanente ao longo do tratamento. A ansiedade pré-cirúrgica e a terapêutica subsequente requerem assistência ao paciente e aos seus entes queridos. A abordagem PINE/PNIE é pouco visível no processo e na divulgação científica especializada. O objetivo deste artigo é destacar as vantagens da incorporação da abordagem PINE/PNIE, pois melhoraria o bem-estar do paciente e de seu ambiente antes, durante e após a cirurgia.

Palabras chave: estresse; PINE-PNEI; neuropsicologia intra-cirúrgica; psico-oncologia; cirurgia acordada; mapeamento cerebral.

Abstract:

Brain tumors impose challenging approaches, with limited time. Technical, logistic and human complexity of the surgery increases the acute stress added to the chronic stress that affects all the stages of the process and also reaches the health team involved.

In craniotomy surgeries with the patient awake, the PINE/PNEI psychotherapist has a specific role in the preparation and advice on the intraoperative cortical mapping (ICM) procedure. This professional collaborates so that the patient and the family understand the modality of the technique and the benefits of its performing. Also to involve the patient actively in the surgery to facilitate the possibility of assessing functional areas and reduce the risk of surgical sequelae, for better quality of life.

Stress precedes the diagnosis, it is transversal and permanent during the whole treatment. The pre-surgical anxiety and the subsequent therapies require assistance to the patient and his or her family. Yet the PINE/PNIE approach is scarcely visible in this process and poorly recognized within the specialized scientific literature. Hence the aim of this article is to highlight the advantages of incorporating the PINE/PNIE approach since it would favor the well-being of the patient and his/ her environment before, during and after surgery.

Keywords: stress; pine-pnei; intra-surgical neuropsychology; psycho-oncology; awake surgery; brain mapping.

Introducción

El avance tecnológico en la salud posibilita realizar procedimientos quirúrgicos más precisos y eficientes. En Neurocirugía esto significa lograr intervenir en las alteraciones en el cerebro con el menor riesgo de secuela funcional y tratamiento de la lesión. Para la PINE/PNEI significa también disminuir el impacto del estrés en la persona afectada, en su entorno y el Equipo Neuro Quirúrgico (ENQ).

Actualmente esta modalidad de cirugía se realiza con la persona despierta durante todo el proceso, aunque puede variar según el protocolo que se encuadre a cada paciente. Cada caso se prepara individualmente y requiere un minucioso trabajo previo: elaboración de imágenes y tractografías, diseño de estrategias de técnicas de abordaje y en quirófano: posición, disposición de electrodos, neuronavegador y comodidad para realizar la valoración, entre otras acciones (Chang et al., 2015; Stamenkovic et al., 2018).

Con la técnica del Mapeo Cerebral Intra operatorio (MCI) se relevan funciones nerviosas: lenguaje, sensopercepción, motricidad, etc. que simultáneamente se estimulan por acción directa en ciertas áreas de la corteza cerebral, de lo que resulta, como parámetro observable, la supresión o alteración de la acción o función evocada/emitada. Este procedimiento permite reducir significativamente las posibilidades de secuelas postquirúrgicas, muy importante para la recuperación y re inserción a la vida cotidiana y el afrontamiento del proceso terapéutico posterior (Duffau et al., 2008; Barone et al., 2018)

El estrés en su forma aguda y crónica está presente en todas las etapas de la enfermedad y es una circunstancia inevitable para el paciente y todas las personas involucradas, incluido el ENQ y los familiares. Considerar el estrés desde la PINE permite tratarlo como una variable determinante y hasta predictiva de las expectativas de calidad de vida del paciente y el impacto en su entorno familiar.

Para muchos equipos quirúrgicos es un desafío pendiente la inserción del Psico terapeuta PINE como staff, dado que son abordajes que requieren el compromiso del paciente y la familia; la posibilidad y éxito de la técnica depende en gran medida de la disposición y consentimiento del paciente a ser partícipe voluntario y consciente en todo el proceso, porque se requiere que sea activo en la anestesia, pruebas y actitud durante la cirugía.

Los pacientes que acceden al procedimiento deben tener buen estado físico general, y ser informados del riesgo de daño durante la cirugía de áreas relacionadas al lenguaje, funciones motoras y/o sensitivas. Otras áreas también pueden ser estimuladas para el mapeo en la medida que sea factible adaptar las pruebas a las posibilidades del quirófano y del ENQ (Fiore et al., 2022).

Estimar una función a través de la estimulación cortical requiere el reconocimiento de las características particulares que puede tener cada persona según su predisposición familiar e historia de aprendizaje. La variedad probable del tumor es importante también dado que según se estime el tiempo y forma de

crecimiento y pronóstico del mismo, se podrán observar variaciones en la respuesta funcional. Para cada paciente se debe prever la adaptación de los recursos de valoración factibles de usarse en quirófano. Así a partir del análisis y estrategia de abordaje se eligen posibles pruebas para estimulación funcional simultánea cortical, por medio de MCI según la profundidad, complejidad, trayecto del acceso y el tipo de resección del tumor.

La intervención del Psico PINE/PNIE incrementaría la probabilidad de éxito en el proceso

La aparición del primer evento de un episodio de alteración neurológica (un posible tumor) y su confirmación diagnóstica genera angustia en la persona que lo padece y su familia. En pocos días la vida y prioridades del paciente y su familia se modifican radicalmente. Es un hecho nuevo, y ominoso para la integridad física y emocional de todo su entorno. Esta novedad se instala como factor estresante que anuncia cambios drásticos y duraderos para todos. La valoración funcional debe ser adaptada y diseñada según lo relevado en los exámenes prequirúrgicos por el Psicoterapeuta PINE. Se debe tener en cuenta la cultura, temas y valores significantes para cada paciente en particular.

Una ventaja del MCI con relación al afrontamiento del estrés, es que al ayudar en la prevención de secuelas quirúrgicas evita en gran medida las terapias de rehabilitación, asistencia y dependencia familiar y disminuye la frustración general. Aunque el pronóstico no sea favorable y la expectativa de supervivencia sea corta, lograr una mejoría de calidad de ésta, también puede aumentar el tiempo de vida.

La disminución o eliminación de secuelas quirúrgicas le permite al paciente recuperarse en su entorno, precozmente retomar rutinas y hasta sus actividades laborales. Conservar la comunicación y expresión de sus deseos, pensamientos y emociones facilita diálogos trascendentes, incluso despedidas sanadoras. La familia también se beneficia en la recuperación física y emocional para enfrentar la segunda etapa del tratamiento que por lo general son protocolos combinados de quimioterapia y radioterapia, los que sumarán más carga de estrés.

Creencias, pensamientos, estados emocionales e inmunidad

Las ideas y las emociones implican síntesis, liberación y captación de moléculas y ligandos con sus respectivos receptores, los que desencadenan señales físicas y químicas con capacidad de modular las respuestas de los ejes psico, neuro, inmuno, endocrinológicos (PINE/PNEI), ya sea en forma rápida o más lenta y continuada que impactarán en la homeostasis del sistema PINE, activando respuestas en los diferentes órganos involucrados (Cólica, 2021; Bottaccioli y Bottaccioli, 2023).

El estrés emocional y psicosocial está incrementándose en la actualidad y constituyen grandes facilitadores recurrentes del aumento del estado de activación cortico adrenal. Cuando la persona percibe la realidad como una amenaza, puede

ser cierta o no, las respuestas de defensa se activan y de este modo se ponen en marcha los mecanismos de respuesta al estrés. Si no se logra un pronto retorno a una nueva situación de equilibrio ello puede favorecer el efecto de desregulación en el sistema inmunológico y el posible daño celular y, por lo tanto, se puede iniciar el proceso de desarrollo de enfermedades relacionadas con inflamación y estrés crónico (Bottasso, 2022).

EL Estrés, protagonista principal del proceso

El estrés probablemente precede a la manifestación de la enfermedad y se instalará luego del tratamiento, en su forma crónica. La situación en su conjunto, y la enfermedad en particular demandan tanto para quien lo padece como para su entorno, mecanismos de defensa y compensaciones a nivel físico, emocional y económico extremos. Los tumores cerebrales alteran el ritmo laboral y la capacidad de ingresos del grupo familiar cuando los gastos se incrementan. Las exigencias impactan también en su entorno extendido, porque pone en juego la red de contención y recursos de la que dispone esa persona para poder sortear las demandas del tratamiento. Para disminuir el estrés en la recuperación es importante asesorar a la familia en acciones y actitudes que logren mayor bienestar en el paciente y menor desgaste en el entorno. Por ello, disponer la regulación y acceso de los contactos sociales es fundamental. El psico terapeuta reconoce junto con el paciente lo que éste necesita y le facilita transmitir a los acompañantes deseos y límites en pos de su recuperación.

El regreso al hogar es un momento clave para reconectarse con su medio, pero también puede ser una circunstancia estresógena. En este periodo la atención se centra en: respetar los tiempos de recuperación, velar por su descanso (educación cronobiológica) y realizar la reinserción paulatina a las actividades y rutinas. El contacto social regulado y a demanda, son factores claves para disminuir la exposición al estrés y recuperar fuerza física y emocional para enfrentar las siguientes etapas.

Aportes de la PINE/PNEI

La terapéutica PINE/PNEI aporta acciones diferenciales para cada paciente. La introducción de herramientas de afrontamiento emocional y cognitivas, técnicas de relajación y el uso de meditaciones guiadas para el paciente y la familia pueden brindar mejor capacidad de afrontamiento de la enfermedad y disminuir el estrés (Villalón, 2023a; Villalón, 2023b).

Los ejes principales a trabajar son: Cronobiología: reconocer, respetar y potenciar los ritmos circadianos para favorecer el equilibrio inmunológico. Nutrición: alentar hábitos alimentarios saludables con macro y micronutrientes anti inflamatorios y anti oncogénicos, que pueden ser incorporados en la alimentación familiar con beneficios para todos. Espiritualidad, en cualquier forma y expresión, para conectarse con el ser espiritual, esto dota a la persona de bienestar y confianza y lo defiende vigorosamente del miedo y las amenazas, sean estas reales y tangibles o simplemente creencias y construcciones cognitivas disfuncionales (Castés, 2022).

La incorporación del MCI acompañado por un Psicoterapeuta PINE como procedimiento de rutina permitiría incrementar el número de pacientes candidatos a una opción diferencial, con menor riesgo de secuelas quirúrgicas y la oportunidad de ser activos en el afrontamiento de la enfermedad. Incluir la gestión del estrés en el procedimiento, como se ha descrito aquí, resulta indispensable para poder avanzar en técnicas de alta precisión y personalizadas que permitan protocolos quirúrgicos ampliados a otras patologías y más áreas cerebrales factibles de abordaje con MCI.

La PINE/PNEI puede aportar el reconocimiento de biomarcadores e indicadores para valorar y medir con mayor precisión las funciones de los sistemas y optimizar estrategias de intervención personalizadas con técnicas conductuales, nutrición, suplementos y fármacos que pueden sumar al pronóstico favorable, potenciando la eficacia de intervenciones quirúrgicas de alta complejidad.

Conclusiones

La intervención terapéutica en enfermedades graves, como son los tumores cerebrales, requiere que se proceda en múltiples dimensiones. Involucra e impacta en cada caso en particular y de modo especial a todo el ser de una persona y a su legado existencial, tanto en lo personal como en lo epigenético. Esta circunstancia se replica en cada paciente que padece una enfermedad, y cuando el órgano involucrado es el cerebro la condición es especial, dado que en esta intervención quirúrgica se trata de abordar al encéfalo físicamente mientras que el órgano está en funciones y modulando la actividad del pensamiento, el lenguaje, la memoria y las emociones.

Se estima que dado el natural deseo de supervivencia, la respuesta de estrés incide positivamente en el paciente. No obstante, hasta qué punto el estrés es una circunstancia que colabora o interfiere con el curso postquirúrgico, la experiencia indica que ambos escenarios son posibles. Sin embargo, la cuestión radicaría en el objetivo final del tratamiento, entendido en toda su dimensión, esto es reconocer el sentido que ocupa la enfermedad en la vida de esa persona, y por ende, en su tratamiento. La vivencia del proceso de enfermedad y su tratamiento pone en evidencia aspectos intrínsecos de la historia vital de ese paciente y su familia. Por ende, hay pacientes que apenas se los puede aliviar y a otros se les observa mejorar, aún con expectativa de vida acotada.

Dadas las características singulares de la técnica quirúrgica mencionada, el estrés que experimenta el ENQ en este tipo de intervenciones es también un tema relevante. El estrés de los participantes del ENQ se manifiesta muy intenso por momentos, con reacciones fisiológicas que potencian funciones intelectuales y que permiten desarrollar una comunicación sensitiva, de miradas que se cruzan, de sintonía con los sonidos del quirófano, de palabras y gestos emitidos, de acciones precisas de cada profesional en su rol, cada persona en su hacer que se encuentran coordinadas en una sinergia necesaria y eficiente.

Así, la participación del Psicoterapeuta PINE en procedimientos de estas características propone un crecimiento personal y profesional continuo. Las preguntas que surgen son infinitas porque, como ya ha sido dicho y está asumido: es imposible conocer el cerebro, dado que, en el mismo acto, éste ya se ha modificado.

Bibliografía

- Barone, F., Alberio, N., Iacopino, D. G., Giammalva, G. R., D'Arrigo, C., Tagnese, W., Graziano, F., Cicero, S. y Maugeri, R. (2018). Brain Mapping as Helpful Tool in Brain Glioma Surgical Treatment-Toward the "Perfect Surgery"?. *Brain sciences*, 8(11), 192. <https://doi.org/10.3390/brainsci8110192>
- 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>
- Bottasso, O. (2022). La inflamación en el siglo XXI, desde los conceptos clásicos a una visión más extendida. *Pinelatinoamericana*, 2(2), 116–124. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38192>
- Castés, M. (2022). Programa de inmunoalfabetización basado en la psiconeuroinmunología, durante la pandemia del SARS-coV-2. *Pinelatinoamericana*, 2(1), 17–26. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/37220>
- Chang, E. F., Raygor, K. P. y Berger, M. S. (2015). Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. *Journal of neurosurgery*, 122(2), 250–261. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS132647>
- Cólica, P. R. (2021). Conductas emocionales y estrés. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 12–17. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36036>
- Duffau, H., Peggy Gagnol, S. T., Mandonnet, E., Capelle, L. y Taillandier, L. (2008). Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. *Journal of neurosurgery*, 109(3), 461–471. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/109/9/0461>
- Fiore, G., Abete-Fornara, G., Forgione, A., Tariciotti, L., Pluderi, M., Borsa, S., Bana, C., Cogiamanian, F., Vergari, M., Conte, V., Caroli, M., Locatelli, M. y Bertani, G. A. (2022). Indication and eligibility of glioma patients for awake surgery: A scoping review by a multidisciplinary perspective. *Frontiers in oncology*, 12, 951246. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.951246>
- Stamenkovic, D. M., Rancic, N. K., Latas, M. B., Neskovic, V., Rondovic, G. M., Wu, J. D. y Cattano, D. (2018). Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: what can we do to change our history. *Minerva anestesologica*, 84(11), 1307–1317. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12520-X>
- Villalón L. F. J. (2023). Mindfulness, compasión e intercuidado: su marco conceptual. *Pinelatinoamericana*, 3(1), 42–53. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/40756>

Villalón L., F. J. (2023). Mindfulness, compasión e Inter cuidado: el programa de Inter cuidado basado en atención Plena (IBAP). *Pinelatioamericana*, 3(2), 103–114.
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/41184>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de la autora.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente contribución no contó con fuentes de financiación.

Cesión de derechos:

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

Contribución de los autores:

La autora ha elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hace públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.

***Rhodiola rosea*: una opción fitoterapéutica para el manejo del estrés prolongado**

***Rhodiola rosea*: uma opção fitoterápica para o manejo do estresse prolongado**

242

***Rhodiola rosea*: a phytotherapeutic option for the management of long haul stress**

*Analía Soledad Castro*¹.

¹. Médica. Universidad Nacional del Comahue. Facultad de Ciencias Médicas. Argentina.
Diplomatura Universitaria en Psiconeuroinmunoendocrinología. Correo de contacto: cas_anisol@hotmail.com.

Fecha de Recepción: 2023-11-06 **Aceptado:** 2023-11-29



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

© 2023 *Pinelatioamericana*

Resumen:

Se fundamentará el rol que pueden cumplir las plantas y la fitoterapia como opciones terapéuticas válidas en un Modelo de Atención de Salud Holístico. Se realizará una descripción general del concepto fitoterapéutico de adaptógeno, teniendo en cuenta su implicancia en la PINE y el estrés. Se describirá a la *Rhodiola rosea*, planta originaria del Hemisferio Norte, un adaptógeno muy estudiado en la actualidad debido a su inocuidad y eficacia en padecimientos relacionados al estrés prolongado y condiciones asociadas, incluyendo el síndrome de burnout. Se hará un breve repaso de sus usos en la medicina popular, descripción botánica, farmacognosia, mecanismos de acción, evidencia clínica disponible hasta el momento, posología y precauciones sobre su uso.

Palabras Claves: *rhodiola rosea*; adaptógenos; fitoterapia; estrés prolongado; síndrome de burnout.

Resumo:

Será fundamentado o papel que as plantas e a fitoterapia podem desempenhar como opções terapêuticas válidas num Modelo Holístico de Cuidados de Saúde. Será feita uma descrição geral do conceito fitoterapêutico de adaptógeno, tendo em conta a sua implicação no PINE e no stress. Será descrita *Rhodiola rosea*, planta nativa do Hemisfério Norte, um dos adaptógenos atualmente amplamente estudados devido à sua segurança e eficácia em condições relacionadas ao estresse prolongado e condições associadas, incluindo a síndrome de burnout. Será feita uma breve revisão sobre seus usos na medicina popular, descrição botânica, farmacognosia, mecanismos de ação, evidências clínicas disponíveis até o momento, posologia e cuidados para seu uso.

Palabras chave: *rhodiola rosea*; adaptógenos; fitoterapia; estresse prolongado; síndrome de burnout.

Abstract:

The role that plants and phytotherapy can play as valid therapeutic options in a Holistic Health Care Model will be discussed. A general description of the phytotherapeutic concept of adaptogen will be showed, taking into account its implication in PINE and Stress. *Rhodiola rosea* will be described, a native plant from the Northern Hemisphere, an adaptogen widely studied now due to its safety and effectiveness in several conditions related to prolonged stress and associated conditions, including Burnout syndrome. A brief review will show its uses in popular medicine, botanical description, pharmacognosy, mechanisms of action, clinical evidence available to date, dosage and precautions for its use.

Keywords: *rhodiola rosea*; adaptogens; phytotherapy; chronic stress; burnout syndrome.

Introducción

El estrés prolongado es una situación patológica que trae como consecuencias fenómenos disfuncionales a nivel neuroinmunoendocrino, produciendo desde trastornos menores hasta enfermedades graves. Es la causa o concausa de casi todas las llamadas “enfermedades de la civilización” tales como las cardiocoronarias, cerebrovasculares, autoinmunes, endócrinas, oncológicas y otras (Cólica, 2012). El estrés y sus enfermedades asociadas se encuadran dentro del modelo de aplicación clínica de la PsicoInmunoNeuroEndocrinología, PINE/PNEI¹ (Cólica, 2015). Esto implica un cambio de paradigma que interpela el Modelo Médico Hegemónico, siendo más afín con un enfoque Holístico de la Salud. Realizar la práctica profesional desde el último enfoque, lleva a comprender a las personas como un todo, a quien se puede (y debiese) acompañar con estrategias de intervención en las múltiples áreas de la vida: vincular, emocional, nutricional, mental, recreacional, espiritual. Esto, además, conlleva a un trabajo integrado con otras disciplinas, desde la interdisciplina a la transdisciplina.

En el área farmacológica, la farmacoterapia actual revela una brecha en su tratamiento. Debido también en parte al Modelo Hegemónico, muchas hierbas, combinaciones de vitaminas o medicamentos recetados tienden a centrarse solo en síntomas individuales, en lugar de hacerlo de manera integral en todos los aspectos del estrés. Los medicamentos recetados, como antidepresivos, ansiolíticos o bloqueadores β , están indicados principalmente para enfermedades más severas, como depresión o ansiedad, existiendo el riesgo de sobre medicación, incluidos efectos secundarios graves y/o riesgo de dependencia (Anghelescu et al., 2018).

Las opciones de administración de compuestos o preparaciones derivadas de plantas son prometedoras, siempre y cuando ofrezcan potencialidades para un tratamiento integral de los síntomas de estrés, combinados con una razonable inocuidad. Así, *Rhodiola rosea*, sería uno de los principales adaptógenos ante el diagnóstico de “estrés” según la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency [EMA], 2012). Sus propiedades se deben básicamente a su capacidad para modular la liberación de las hormonas de respuesta al estrés y al mismo tiempo estimula el metabolismo energético. Puede prevenir el estrés crónico y sus complicaciones. También puede ayudar a mejorar los síntomas si ya están instaurados, incluyendo el Síndrome de Burnout. Mejora el rendimiento de las actividades de las personas sin causar disminución sustancial posterior en la capacidad de trabajo y proporciona estimulación mental combinada con estabilización emocional (Kasper y Dienel, 2017). Además, al ser la rodiola un ser vivo del reino vegetal es importante señalar también, que desde un Modelo Holístico de la salud, la mirada difiere no sólo en lo que refiere al paciente, sino también a la planta que se sugiere como terapia.

El “uso de plantas” en la práctica de la Salud desafía controversias en cuanto a su medicalización, abuso, mal uso, charlatanismos y depredación, que da cuenta

¹A los fines de este artículo los acrónimos PINE y PNEI son sinónimos

del lugar en el que se las coloca desde una visión reduccionista y antropocéntrica, creyendo que ellas están en la naturaleza sólo para servir al hombre, cumpliendo un rol instrumental. Pero las plantas son las primeras pobladoras del mundo, capaces de sostener su propia existencia a través de la fotosíntesis, ofreciéndose y proveyendo a las demás formas de vidas. Proveen oxígeno, alimento, agua, vestimenta, cobijo, curación, disfrute. Al hablar de “plantas para la salud” se reconoce que la vida depende de ellas, que sus propiedades son mucho más que simplemente los principios activos que determinan sus composiciones químicas. Con ellas se cuida el hábitat junto a las demás expresiones de vida que se sostienen como una red: tierra, agua, aire, hongos, microorganismos, polinizadores y los ritmos en que la danza vital, colorida y diversa transcurre (Marcus, 2022).

Se intenta entonces, proponerlas para recuperar la homeostasis del organismo, considerando también que se integra la información vibracional de esa planta, de ese ser vivo, a la persona que lo requiera. Así, *Rhodiola rosea* puede generar retos en cuanto a su cultivo de características especiales y su crecimiento lento, como en la utilización de su raíz. Por ello es importante conocer su uso correcto y disponer de información confiable sin abusar de este vegetal, esperando que continúe viviendo en su hábitat natural.

Adaptógenos

Rhodiola rosea pertenece a un grupo de plantas definidas como adaptógenas, junto con *Eleutherooccus senticosus*, *Panax ginseng*, *Withania somnifera* y *Schisandra chinensis*, entre otras (Konstantinos y Heun, 2020). El término adaptógeno fue postulado por el toxicólogo ruso Nikolay Lazarev en 1957, basado en la teoría del estrés y del síndrome de adaptación general (GAS, condición propuesta por Hans Selye en 1935). Se definen como plantas medicinales, nutrientes y fitoquímicos que aumentan de modo inespecífico la resistencia al estrés, prolongan la resiliencia y disminuyen la sensibilidad a los factores estresantes (Amsterdam y Panossian 2016). El concepto tiene relación con la hipótesis de la “xenohormesis”, término que alude a moléculas que liberan las plantas para autoprotgerse y que pueden eventualmente, ser beneficiosas para la salud (Suter y Lucock, 2017)

El concepto adaptógeno ya es utilizado por algunos profesionales, aunque aún no ha adquirido prominencia en la farmacología convencional. Esto se relacionaría tanto a una banalización del concepto adaptógeno asociado con la jerga pseudo-médica popular como “restablecedor de la vitalidad” (Gerontakos et al., 2021), tal como a la banalización y consiguiente confusión del concepto de estrés (Cólica, 2015).

En una única administración, las preparaciones de *Rhodiola rosea* poseen un efecto agudo estimulante. En administraciones repetidas ejercen efectos tónicos y disminuyen la fatiga, tanto en animales como en humanos. El efecto es más pronunciado cuanto más severas son las condiciones de los pacientes (Anghelescu et al., 2018). A diferencia de los estimulantes convencionales, como los

simpaticomiméticos y otros fármacos, los adaptógenos no poseen potencial adictivo, tolerancia, ni riesgo de abuso, no afectan de forma negativa la función mental, y no causan síntomas psicóticos por su administración prolongada (Panossian y Wagner, 2011).

Los adaptógenos tienen efectos neuroprotectores sobre las funciones cognitivas y rendimiento mental, beneficiosos en la astenia y la depresión. La evidencia sugiere que los adaptógenos podrían ser útiles en trastornos neurodegenerativos. También tienen un impacto al mejorar la calidad de vida de los pacientes cuando se los implementa como adyuvantes en la terapia estándar de ciertas enfermedades relacionadas al estrés (Kasper y Deniel, 2017).

Contexto histórico

La rodiola ha sido utilizada durante siglos, en varias zonas del mundo. Considerada fuente de bienestar y potenciación sexual, documentada ya en antiguos textos de la Medicina China, para un amplio espectro de enfermedades. En Noruega se utilizaba para prevenir la calvicie, curar quemaduras, escorbuto, neumonía, y los vikingos la usaban para mejorar su fuerza física y resistencia. Linneo escribió en *Flora Svecica* su utilidad para tratar la cefalea. En la ex Unión Soviética (URSS) fue utilizada por atletas y fuerzas de élite para competir con Occidente durante la guerra fría. Allí, sus propiedades quedaron en secreto que, con la caída del muro de Berlín, fueron libremente difundidas (Amsterdam y Panossian, 2016; Konstantinos y Heun, 2020).

Nombre botánico y nombres populares

La denominación (especie) *rosea* alude a *Rosa rosea*, en referencia al aroma de rosa que emana del rizoma. Nombres botánicos: *Rhodiola rosea*, *Sedum roseum*. Nombres populares: Raíz de oro, Raíz dorada, Raíz del Ártico, Rosa Polar, Rodiola, Ginseng Nórdico, Roseroot.

Descripción botánica

Crece en acantilados costeros, praderas, bordes de arroyos, márgenes de bosques y fisuras en montañas alpinas. Con un rango altitudinal presente por encima del nivel del mar hasta los 3000 m s.n.m. Es longeva. Su esperanza de vida ha sido estimada en más de 80 años, pudiendo tardar 20 años en alcanzar su madurez en la naturaleza. Es una planta suculenta, perenne, pierde sus hojas en invierno y rebrota en primavera, alcanzando una altura de 30–40 cm aproximadamente. Las flores brotan en verano, al séptimo u octavo año de vida, de color amarillas-naranjas (en su forma masculina) o púrpura (en su forma femenina). El fruto es rojo y contiene las semillas. **Figura 1**, (Risco Rodriguez, 2011)

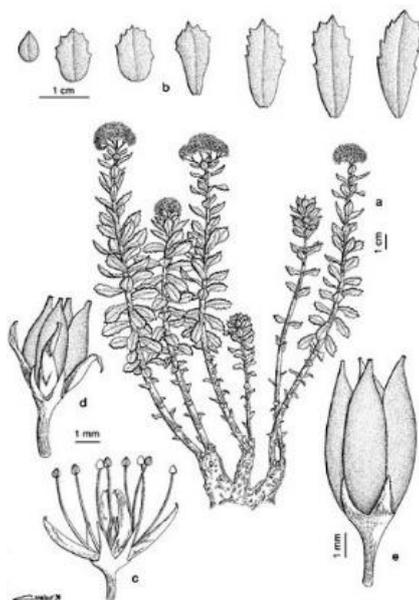


Figura N° 1. Ilustración botánica: *Rhodiola rosea*.

a. Hábito; b. Secuencia de hojas desde la base hasta la zona media del tallo; c. Flor masculina; d. Flor femenina; e. Fruto

Nota: Modificado de *Rhodiola rosea* L. [ilustración] por S. Castroviejo et al., 1997
<https://www.floravascular.com/index.php?spp=Rhodiola%20rosea>



Figura N° 2. *Rhodiola rosea* en su hábitat

Nota: Modificado de *Rhodiola rosea*, Hábitat, planta y flor [fotografía] por J.R. Crellin, 2008
https://www.floralimages.co.uk/page.php?taxon=rhodiola_rosea,1

Cultivo

Se cultiva de forma industrial, experimental y comercial en Canadá, China, varios países de Europa, Federación Rusa y Estados Unidos. Existe escasa inversión del cultivo a gran escala. Puede deberse a que la raíz necesita mínimo 5 años de crecimiento para su cosecha, y también a que los costos involucrados dificultan a

los agricultores competir en precio con lo recolectado en el medio silvestre. En Sudamérica no se encuentran cultivos estandarizados. Su importación proviene desde China y, en menor medida, de Estados Unidos, Reino Unido, Australia, Canadá y República de Corea, entre otras (Cunningham et al., 2020).

Principios activos

Se obtienen de la raíz y rizomas, siendo éstos últimos los más ricos en principios activos, aislándose más de 140 compuestos. Los principales grupos de constituyentes son (Ivanova Stojcheva y Quintela, 2022):

- Fenilpropanoides: rosavina, rosina y rosarina, conocidos como “rosavinas”.
- Derivados del feniletanol: salidrósido (rodiosido) y tirosol.
- Flavonoides: rodionina, rodiosina, acetilrodalina y tricina
- Monoterpenos: rosiridol, rosaridina, rodiosidos A-E
- Triterpenos: daucosterol, β -sitosterol
- Ácidos fenólicos: ácidos clorogénico, hidroxicinámico y gálico.

Las rosavinas y el salidrósido son los marcadores activos utilizados habitualmente para caracterizar la droga y los extractos de *Rhodiola rosea* (RRE). El salidrósido no posee utilidad para diferenciar esta especie de otras del mismo género, pero la rodionina y las rosavinas, sí. La mayoría de los extractos utilizados en los estudios clínicos han sido estandarizados en 3% de rosavinas y 0,8-1% de salidrósido (Angelescu et al., 2018).

Acción farmacológica

En un rango de uso terapéutico de 144-400 mg/día de extracto seco (1,5-5:1), obtenido con etanol 67-70%, V/O de RRE (EMA, 2012; Angelescu et al., 2018) se han descrito numerosas acciones farmacológicas. Se destacan las de adaptógeno, “protector celular”, antidepresivo, ansiolítico, antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador. Actúa por diversos mecanismos, aún no bien conocidos (Konstantinos y Heun 2020, Amsterdam y Panossian, 2016; Angelescu et al., 2018), a saber:

Modulación del eje Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal. Normaliza la síntesis de cortisol a través de proteínas quinasas implicadas en la traducción de señales de estrés hacia las células, condición que si se prolonga, puede generar resistencia a los glucocorticoides, apoptosis y pro inflamación entre otros efectos no deseables.

Modulación en el SNA Simpático, en dosis única. El salidrósido tiene una estructura molecular similar a las catecolaminas.

Efecto antioxidante. Previene la formación de NO y aumenta la síntesis de ATP mitocondrial, bajo condiciones de estrés.

Activación de proteínas del mecanismo de defensa para el estrés, como son ciertas proteínas de choque térmico, que protegen a las células frente a los estresores locales o sistémicos.

Modulación de los sistemas de neurotransmisión, GABA-érgicos y opioide, implicados en el dolor.

Inhibición de las enzimas MAO A y B, implicadas en la degradación de aminas biógenas como la serotonina y degradación de la dopamina, asociada a enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer.

Aumento de disponibilidad de serotonina, por estimulación del transporte de los precursores de la serotonina (triptófano y 5 HTP) y por inhibición de la MAO.

Acción antiinflamatoria e inmunomoduladora pues disminuye la producción de determinadas citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6).

Estudios in vitro e in vivo

Se han desarrollado diferentes modelos experimentales de estrés en animales, tanto a nivel agudo como crónico. El detalle de los resultados obtenidos excede la extensión permitida y objetivos del presente artículo, pero en la bibliografía que se acompaña, el lector puede ampliar al respecto (Risco Rodriguez, 2011, Amsterdam y Panossian 2016).

Evidencia Clínica

Se han realizado diversos estudios con RRE vía oral, cuya dosis y tiempo de tratamiento varía según el estudio, como se ejemplifica a continuación:

Prevención y tratamiento en el estrés. Heldmann et al. (2016), estudiaron 50 voluntarios sanos con riesgo de sintomatología de estrés el efecto del RRE con tests neuropsicológicos y neurofisiológicos de atención y asignación de recursos mentales. Se administró 400 mg/día RRE durante 12 semanas y se demostró un mayor rendimiento en condiciones multitarea, tanto en la velocidad como en la calidad del rendimiento en condiciones de alta demanda cognitiva (Anghelescu et al., 2018).

Darbinyan et al. (2000) evaluaron el efecto del RRE en 56 médicos sanos de guardia nocturna mediante encuestas que evaluaban el nivel general de fatiga mental, involucrando funciones cerebrales perceptivas y cognitivas complejas, como el pensamiento asociativo, la memoria a corto plazo, el cálculo, la capacidad de concentración y la velocidad de la percepción audiovisual. La administración de 170 mg/ día de RRE durante 2 semanas, mejoró significativamente los parámetros del grupo tratado sugiriendo que puede reducir la fatiga general bajo ciertas condiciones estresantes. En un estudio multicéntrico realizado por Edwards et al. (2012), se evaluaron diversos aspectos de los síntomas de estrés y el bienestar psicológico en 101 sujetos adultos con síntomas de estrés que recibieron RRE 200 mg, 2 veces al día, durante 4 semanas. Todos los parámetros evaluados mostraron mejoras significativas, consistentes y constantes en los síntomas de estrés, fatiga, calidad de vida, estado de ánimo, concentración, deterioro funcional y un efecto terapéutico benéfico general. Las mejorías se observaron luego de 3 días de tratamiento y continuaron durante la duración el estudio (Anghelescu et al., 2018; Ivanova Stojcheva y Quintela, 2022).

Depresión, ansiedad y estado de ánimo

El estudio de Cropley, Banks y Boyle (2015) mostró cómo los participantes que padecían ansiedad leve respondieron positivamente al RRE. La ansiedad disminuyó significativamente para el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo. El estado de ánimo negativo total, la ira y la confusión también

disminuyeron significativamente en el grupo de tratamiento, en comparación con el grupo de placebo. El RRE también mostró un efecto protector contra la depresión en participantes no deprimidos que padecían ansiedad. El estudio de Darbinyan et al. (2007) incluyó participantes que sufrían de depresión leve a moderada. Los grupos en tratamiento mostraron mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones totales obtenidas de los cuestionarios del inventario de depresión de Beck y escala de calificación de Hamilton para la depresión, en comparación con el grupo de placebo. Se demostró que RRE puede aliviar los síntomas de depresión leve a moderada. El estudio de Mao et al. (2015) incluyó participantes que padecían depresión severa. La intervención se comparó con el antidepresivo sertralina y placebo. Se concluyó que, si bien el RRE puede tener efectos antidepresivos, no es tan eficaz como los antidepresivos convencionales para la depresión severa. En otro estudio, Spasov et al. (2000), enrolaron a 81 estudiantes con ansiedad y estrés en una evaluación autoinformada quienes fueron asignados al azar para recibir RRE. El grupo de RRE consignó una reducción significativa en ansiedad, ira, confusión, estrés y aumento del vigor a los 14 días de su administración con una mejora significativa en el estado de ánimo, en comparación con el grupo control (Konstantinos y Heun 2020).

Fatiga crónica

El estudio doble ciego de Olsson, Von Sheele y Panossian (2009), con 60 participantes con síndrome de fatiga crónica, fueron aleatorizados para recibir 576 mg/día de RRE, o placebo, durante 4 semanas. Se observaron efectos significativos favorables por la administración de la RRE en comparación con placebo para los síntomas de fatiga y en las pruebas de atención. También se midió el cortisol anterior y posterior al tratamiento. Se demostró que la RRE aumenta el rendimiento mental, especialmente la capacidad de concentración, y disminuye la respuesta del cortisol al estrés. En otra investigación, se estudiaron 101 pacientes con fatiga crónica, tratados con 200 mg 2 veces/día de RRE durante 8 semanas. Se demostraron mejoras significativas en los resultados específicos de fatiga crónica. Además, los resultados respaldaron el efecto terapéutico sobre las afecciones concomitantes relacionadas a la fatiga crónica, como el estado de ánimo, la concentración, la calidad de vida y el bienestar general (Anghelescu et al., 2018).

Síndrome de Burnout

En un estudio exploratorio multicéntrico, se investigó a 118 pacientes con Burnout tratados con 200 mg de RRE 2 veces/día durante 12 semanas. Se evaluó el efecto terapéutico de RRE en el tratamiento de los síntomas de Burnout, como fatiga, cinismo, concentración, deterioro de la vida sexual y síntomas somáticos. Se evidenció una mejoría considerable durante el transcurso del tratamiento. Algunos de estos cambios fueron significativos luego de la primera semana de tratamiento (Kasper y Dienel, 2017). En otra investigación, Goyvaerts y Bruhn (2012), se incluyó a 330 pacientes con dos o más síntomas indicadores de Burnout y se mostró alivio considerable de estos síntomas luego de la administración de RRE durante 8 semanas en base a los resultados de los cuestionarios de autoevaluación utilizados en este ensayo (Anghelescu et al., 2018).

Posología

El rango terapéutico recomendado es de 144-400 mg/día de extracto seco (1,5-5:1), obtenido con etanol 67-70%, V/O (Anghelescu et al., 2018, EMA, 2012).

Precauciones de su uso

En niños, adolescentes menores de 18 años, embarazo y lactancia, no se recomienda su administración por falta de datos adecuados. Interacciones: no se ha comunicado, hasta ahora, ninguna (EMA, 2012).

Conclusiones y Recomendaciones

Como se propuso al inicio de este artículo, se han revisado y discutido las evidencias principales disponibles respecto al uso terapéutico de *Rhodiola rosea* en el estrés prolongado y enfermedades asociadas. Se concluye que, si bien se requiere de más investigaciones, la administración de rodíola es una opción fitoterapéutica potencial para la prevención y tratamiento de los síntomas de estrés y sus complicaciones clínicamente relevantes. Debido a su modo de acción proporciona alivio de los síntomas tanto físicos como psicológicos, normalizando los niveles de hormonas participantes en la reacción del estrés, aumentando la energía, con un adecuado perfil de seguridad.

Respecto a la rodíola como una planta, espécimen natural, y debido a su creciente demanda mundial por lo expuesto anteriormente, se considera pertinente preservarla de la depredación y aumentar sus cultivos controlados.

Asímismo, realizar más investigaciones en torno a otros adaptógenos semejantes. Se beneficiarían así no sólo las personas que requieran estos tratamientos, sino también la naturaleza, procurando un equilibrio entre esta relación, en post del cuidado y bienestar de todos los seres vivos, plantas y animales.

Bibliografía

- Amsterdam, J. D. y Panossian, A. G. (2016). *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 23(7), 770–783. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.02.009>
- Amsterdam, J. D., Kasper, S., Seifritz, E., y Edwards, D. (2018). Stress management and the role of *Rhodiola rosea*: a review. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 22(4), 242–252. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1417442>
- Castroviejo, S., Aedo, C., Laínz, M., Morales, R., Muñoz Garmendia, F., Nieto Feliner, G. y Paiva, J. (1997). *Flora iberica. Plantas vasculares de la Península Ibérica e Islas Baleares*. V, Madrid: Real Jardín Botánico, CSIC. <https://www.floravascular.com/index.php?spp=Rhodiola%20rosea>

- Cólica, Pablo R. (2012). *Estrés: Lo que Usted querría preguntar y debe conocer*. Córdoba: Editorial Brujas, 1era. Ed. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80055-0](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80055-0).
- Cólica, Pablo R. (2015). *Estrés Manual de Diagnóstico: La explicación psicobiológica de los síntomas*. Córdoba: Editorial Brujas, 1era. Ed.
- Crellin, J. R. (2008). *Rhodiola rosea*. https://www.floralimages.co.uk/page.php?taxon=rhodiola_rosea,1
- Cropley, M., Banks, A. P. y Boyle, J. (2015). Los efectos del extracto de *Rhodiola rosea* L. sobre la ansiedad, el estrés, la cognición y otros síntomas del estado de ánimo. *Investigación en Fitoterapia*, 29 (12), 1934-1939. <https://doi.org/10.1002/ptr.5486>.
- Cunningham, A. B., Li, H. L., Luo, P., Zhao, W. J., Long, X. C. y Brinckmann, J. A. (2020). There "ain't no mountain high enough"?: The drivers, diversity and sustainability of China's *Rhodiola* trade. *Journal of ethnopharmacology*, 252, 112379. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112379>
- Darbinyan, V., Aslanyan, G., Amroyan, E., Gabrielyan, E., Malmström, C. y Panossian, A. (2007). Ensayo clínico del extracto de *Rhodiola rosea* L. SHR-5 en el tratamiento de la depresión leve a moderada. *Revista Nórdica de Psiquiatría*, 61 (5), 343-348. <https://doi.org/10.1080/08039480701643290>
- Darbinyan, V., Kteyan, A., Panossian, A., Gabrielian, E., Wikman, G. y Wagner, H. (2000). *Rhodiola rosea* en la fatiga inducida por el estrés: un estudio cruzado doble ciego de un extracto estandarizado SHR-5 con un régimen repetido de dosis bajas sobre el rendimiento mental de médicos sanos durante el servicio nocturno. *Fitomedicina: Revista Internacional de Fitoterapia y Fitofarmacología*, 7(5), 365-371. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80055-0](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80055-0).
- Edwards, D., Heufelder, A. y Zimmermann, A. (2012). Efectos terapéuticos y seguridad del extracto de *Rhodiola rosea* WS® 1375 en sujetos con síntomas de estrés vital: resultados de un estudio abierto. *Investigación en Fitoterapia*, 26(8), 1220-1225. <https://doi.org/10.1002/ptr.3712>
- European Medicines Agency. (2012). *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix. EMA/HMPC/289537/2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/arctic-root-summary-public_es.pdf.
- Gerontakos, S., Casteleijn, D. y Wardle, J. (2021). Clinician perspectives and understanding of the adaptogenic concept: A focus group study with Naturopaths and Western Herbalists. *Integrative medicine research*, 10(1), 100433. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100433>
- Goyvaerts B. y Bruhn S. (2012). *Rhodiola rosea* extracto especial SHR-5 en el síndrome de burnout y fatiga. *Erfahrungsheilkunde*, 61, 79-83. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298676>
- Heldmann, M., Roth, G., Dienel, A. y Münte, T. F. (2016). Impacto del extracto de *Rhodiola Rosea* WS 1375 en los correlatos electrofisiológicos de la asignación de atención en un paradigma de doble tarea. *Neurofisiología Clínica*, 127 (9), 290. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.05.159>.
- Ivanova Stojcheva, E. y Quintela, J. C. (2022). The Effectiveness of *Rhodiola rosea* L. Preparations in Alleviating Various Aspects of Life-Stress Symptoms and Stress-Induced Conditions-Encouraging Clinical Evidence. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(12), 3902.

<https://doi.org/10.3390/molecules27123902>

Kasper, S. y Dienel, A. (2017). Multicenter, open-label, exploratory clinical trial with *Rhodiola rosea* extract in patients suffering from burnout symptoms. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 889–898. <https://doi.org/10.2147/NDT.S120113>.

Konstantinos, F. y Heun, R. (2020). The effects of *Rhodiola Rosea* supplementation on depression, anxiety and mood – A Systematic Review. *Global Psychiatry*. 3(1). 72-82. <https://doi.org/10.2478/gp-2019-0022>.

Mao J., Xie S. X., Zee J., Soeller I., Li Q., Rockwell K. y Amsterdam J. D. (2015). *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 22 (3), 394-399. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.01.010>.

Marcus A. (2022). *Pequeña Guía Verde para acompañar las emociones*, El Bolsón, Apuntes para la Ciudadanía.

Olsson, E. M., von Schéele, B. y Panossian, A. G. (2009). A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta medica*, 75(2), 105–112. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088346>

Panossian, A. G., Wagner, H. (2011). Adaptogens: A Review of their history, biological activity, and clinical benefits. *Herbalgram*. 90. 52-63. https://www.researchgate.net/publication/236462312_Adaptogens_A_Review_of_their_History_Biological_Activity_and_Clinical_Benefits

Risco Rodriguez, E. (2011). Farmacología y clínica de la raíz de *rodiola* frente al estrés. *Revista Fitoterapia*. 11(2). 101-117.

https://www.fitoterapia.net/php/download_documento.php?id=4437&doc_r=s&num_volumen=29&secc_volumen=5961.

Spasov A. A., Wikman G.K., Mandrikov V.B., Mironova I.A. y Neumoin V.V. (2000). A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. *Phytomedicine*, 7 (2), 85-89. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80078-1](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80078-1).

Suter, S. y Lucock, M. (2017). Xenohormesis: Applying Evolutionary Principles to Contemporary Health Issues. *Explor Res Hypothesis Med*. 2;2(4):79-85. <https://doi.org/10.14218/ERHM.2017.00023>.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de la autora.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente contribución no contó con fuentes de financiación.

Cesión de derechos:

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

Contribución de los autores:

La autora ha elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hace públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.