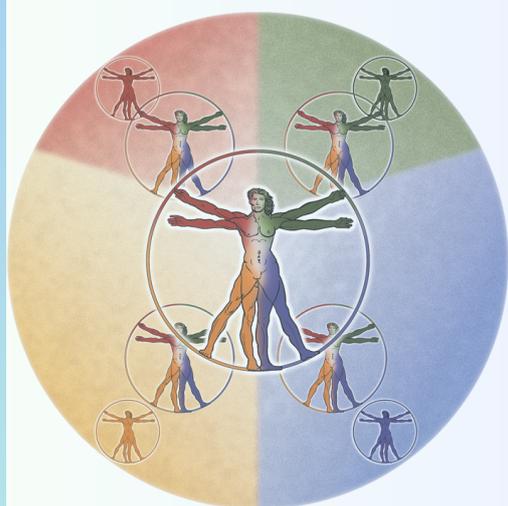


Publicación  
oficial de la

ASOCIACIÓN DE MEDICINA DEL ESTRÉS Y  
PSICOIMMUNONEUROENDOCRINOLOGÍA



@pine.Latinoamericana



### Artículos de divulgación

**Francesco Bottaccioli, Anna Giulia Bottaccioli** (Italia)  
Stress e cancro

**Francesco Bottaccioli, Anna Giulia Bottaccioli; Editorial de  
Pinelatioamericana** (Italia)  
Estrés, cáncer y Psiconeuroinmunoendocrinología

### Revisiones breves

**Bárbara Muriel Tomás** (Chubut, Argentina)  
Relación entre la adquisición de conductas adaptativas según  
prácticas de crianza materna y cambios en los sistemas  
sensorio-neuro-endocrinos en el desarrollo infantil

**Jorge O. Dopazo, Flavio Baresi** (Buenos Aires, Argentina)  
Disfunción tiroidea: aspectos médicos, neurológicos,  
neuropsicológicos, psicopatológicos y psiquiátricos

**Gastón Reossi, Camila Martínez Arteaga, Gustavo Díaz-  
Gerevini, Santiago Priotto, Aldo Renato Eynard** (Córdoba,  
Argentina; Colombia)  
Endocannabinoides (el cannabis endógeno), los lípidos w6 y w3  
de la dieta, el estrés, la ansiedad y la depresión: ¿guardan  
relación entre sí?

### Comentarios de Libros / Artículos relacionados

**Aldo Renato Eynard** (Córdoba, Argentina)  
Comentario sobre el libro "Epigenética y Psiconeuro Endócrino  
Inmunología. Las dos caras de la revolución en curso en las  
ciencias de la vida" de los autores Francesco Bottaccioli y Anna  
Giulia Bottaccioli, Milano y Roma, Italia

### Monografías

**Silvina Tasso** (Bariloche, Argentina)  
Enfermedad periodontal en gestantes asociada a neonatos de  
bajo peso. El estrés prenatal y sus consecuencias en el  
neurodesarrollo

# 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

[aeynard.pinelatinoamericana@gmail.com](mailto:aeynard.pinelatinoamericana@gmail.com)

# TABLA DE CONTENIDOS

Vol. 4 Núm. 2 (2024)

ARK: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s27968677/awgkql4e>

## Artículos de divulgación

- Francesco Bottaccioli, Anna Giulia Bottaccioli  
Stress e cancro 49-58
- Francesco Bottaccioli, Anna Giulia Bottaccioli; Editorial de Pinelatioamericana  
Estrés, cáncer y Psiconeuroinmunoendocrinología 59-61

## Revisiones breves

- Bárbara Muriel Tomás  
Relación entre la adquisición de conductas adaptativas según prácticas de crianza materna y cambios en los sistemas sensorio-neuro-endocrinos en el desarrollo infantil 62-74
- Jorge O. Dopazo, Flavio Baresi  
Disfunción tiroidea: aspectos médicos, neurológicos, neuropsicológicos, psicopatológicos y psiquiátricos 75-85
- Gastón Repposi, Camila Martínez Arteaga, Gustavo Díaz-Gerevini, Santiago Priotto, Aldo Renato Eynard  
Endocannabinoides (el cannabis endógeno), los lípidos w6 y w3 de la dieta, el estrés, la ansiedad y la depresión: ¿guardan relación entre sí? 86-104

## Comentarios de Libros / Artículos relacionados

- Aldo Renato Eynard  
Comentario sobre el libro "Epigenética y Psiconeuro Endócrino Inmunología. Las dos caras de la revolución en curso en las ciencias de la vida" de los autores Francesco Bottaccioli y Anna Giulia Bottaccioli, Milano y Roma, Italia 105-108

## Monografías

- Silvina Tasso  
Enfermedad periodontal en gestantes asociada a neonatos de bajo peso. El estrés prenatal y sus consecuencias en el neurodesarrollo 109-121

## Stress e cancro<sup>1</sup>

**Francesco Bottaccioli<sup>1</sup> y Anna Giulia Bottaccioli<sup>2</sup>.**

*NB: La Secretaría Editorial tradujo el presente artículo al castellano. Puede consultar la versión traducida [aquí](#).*

### Resumen:

L'integrazione tra medicina e psicologia è generalmente accettata, ma in particolare è cruciale per comprendere e trattare il cancro. Oggi è noto che, oltre alle alterazioni genomiche che possono essere indubbiamente presenti, le alterazioni epigenetiche giocano un ruolo fondamentale.

Lo scopo di questo articolo è quello di discutere le recenti evidenze che indicano che il disagio psicologico derivante da una diagnosi di cancro peggiora la prognosi se non viene adeguatamente trattato. Purtroppo, la maggior parte delle persone affette da cancro non riceve un aiuto psicologico adeguato e competente, ma, come spesso accade, solo ansiolitici e antidepressivi, la cui efficacia, in questi casi, è discutibile a causa dei rischi di effetti negativi sul cervello (deficit cognitivi) e sul sistema immunitario.

Lo stress cronico e i traumi imprimono una marcatura epigenetica sulle cellule del cervello e del sistema immunitario (SI), che inducono una neuroinfiammazione cronica.

La stimolazione prolungata del sistema dello stress induce una "risposta trascrizionale conservata alle avversità (CTRA)" nelle cellule immunitarie periferiche. Questa si manifesta con un aumento dell'espressione di geni pro-infiammatori, (tra cui IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e una diminuzione dell'espressione di geni che modulano la sintesi di anticorpi e molecole antivirali (circuito immunitario di tipo 1). Pertanto, l'inattivazione del circuito immunitario di tipo 1 espone le persone a un rischio maggiore di sviluppare tumori e infezioni virali.

Esistono prove fondate della relazione tra stress e cancro, ricavate dalla ricerca sugli animali. Questi risultati dimostrano la partecipazione del sistema immunitario al controllo dell'iniziazione, della crescita e delle metastasi, controllo che viene alterato disturbando la risposta dei linfociti citotossici e delle cellule NK, membri importanti del circuito di Tipo 1.

Esistono inoltre prove sempre più evidenti provenienti da studi sull'uomo, le più consolidate delle quali provengono da studi sulla fase post-diagnosi. Come verrà discusso, è stato dimostrato che le donne con un'adeguata integrazione sociale hanno una migliore sopravvivenza dopo la diagnosi di cancro coloretale. Inoltre, diverse metanalisi collegano la depressione, la solitudine e l'isolamento sociale con una riduzione del tasso di sopravvivenza dei pazienti oncologici.

**Parole chiave:** stress cronico; cancro; tumori; rischio tumorale; epigenetica.

---

<sup>1</sup> Questo scritto riprende i temi principali della relazione che il prof. Francesco Bottaccioli, keynotespeaker, ha svolto al II Congresso mondiale di Medicina integrata e Salute, Roma settembre 2023

- 1- Filósofo de la Ciencia, Psicólogo con orientación Neurocognitiva, Fundador y Presidente Honorario de la Sociedad Italiana de Psiconeuroendocrinología (SIPNEI). Es Académico en post Grado en la Università di Roma, Napoli, L'Aquila, Torino, Italia. Correo de contacto: [francesco.bottaccioli@gmail.com](mailto:francesco.bottaccioli@gmail.com), [bottac.fra@gmail.com](mailto:bottac.fra@gmail.com).
- 2- Médica Especialista en Medicina Interna, Académica en "Psicosomática-PNEI" en la Facultad de Psicología de la Università Vita e Salute, San Raffaele, Milano, y en "PNEI en la Clínica" del Post Grado de la Università di Roma, Napoli, L'Aquila, Torino. Es miembro del Consejo Directivo Nacional de la Sociedad Italiana de Psiconeuroendocrinología (SIPNEI), Italia. Correo de contacto: [annagiulia.bottaccioli@gmail.com](mailto:annagiulia.bottaccioli@gmail.com)

Ambos investigan conjuntamente habiendo publicado varios artículos científicos en revistas peer-reviewed; además han publicado varios libros entre los cuales "Psiconeuroendocrinología e scienza della cura integrata. Il Manuale", Edra, Milano, ha sido traducido al inglés y al castellán

**Fecha de Recepción:** 2024-04-15 **Aceptado:** 2024-05-13

ARK: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s27968677/lf6txkjm>



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

© 2024 Pinelatinoamericana

Sono decenni che la comunità scientifica è divisa sulla relazione mente-cancro. Soprattutto negli anni Ottanta del Novecento, è stata combattuta una vera e propria battaglia a colpi di studi epidemiologici.

Alcuni di questi studi hanno dimostrato relazioni molto nette tra depressione e cancro, mentre altri le hanno decisamente negate. Il culmine dello scontro si ebbe nel 1985, quando l'autorevole 'The New England Journal of Medicine' pubblicò una ricerca di Barrie Cassileth del Centro tumori dell'Università della Pennsylvania (Cassileth et al., 1985). La studiosa non riscontrò alcun legame tra depressione e tumori. Come è regola della rivista, gli studi più significativi vengono accompagnati da editoriali redatti da esperti sull'argomento. In quel caso l'editoriale non venne affidato a un esterno, ma a Marcia Angell, della direzione del New England Journal of Medicine che concluse: «E giunto il momento di riconoscere una volta per tutte che la nostra credenza che le malattie siano una rappresentazione diretta delle nostre emozioni appartiene quasi del tutto al mondo dei sogni» (Angell, 1985).

Come era prevedibile, l'editoriale della più importante rivista medica americana scatenò un putiferio nella comunità scientifica. Soprattutto gli psiconeuroimmunologi reagirono con forza criticando il semplicismo dell'analisi di Marcia Angell. Coloro che indagano le relazioni esistenti tra mente e cancro, infatti, non pensano che la malattia tumorale sia 'una rappresentazione diretta delle nostre emozioni'.

Sappiamo che la malattia non è mai il prodotto lineare di alcunché, figuriamoci una malattia complessa, multifattoriale e con un lungo periodo di incubazione come il cancro!

No, il punto non è questo. Il punto è che il cervello ha vie di collegamento bidirezionali con gli altri sistemi di regolazione generale e, anche per loro tramite, con l'insieme dell'organismo. L'attività mentale, le emozioni, transitano in questi circuiti, diventano modulatori, modificatori degli stati biologici, e quindi possono funzionare come facilitatori dell'azione dei cancerogeni ambientali, o, al contrario, come ostacoli alla cancerogenesi e alla progressione della malattia oncologica. Ipotizzare queste possibilità non significa fare concessioni al semplicismo antiscientifico, alla Hamer e alla cosiddetta 'Nuova medicina germanica', secondo la quale il cancro è tutto nella testa ed è da qui che occorre cacciarlo.

Mettere in luce il ruolo dello stress cronico e della sofferenza psichica strutturata nella cancerogenesi e nella progressione della malattia oncologica significa al contrario allargare gli orizzonti della scienza (Bottaccioli y Bottaccioli, 2017; Bottaccioli y Bottaccioli, 2022).

## PRIMA PARTE

### Lo stress cronico e i disturbi psichici nella promozione del cancro: lo stato delle evidenze

Seguendo le regole della scienza, per rispondere alla domanda "può lo stress essere un fattore di promozione del cancro e di peggioramento del decorso" dobbiamo descrivere i meccanismi biologici con cui una condizione di stress cronico e di sofferenza psichica possono concorrere all'iniziazione della trasformazione maligna delle cellule. Inoltre, anche se i meccanismi fossero plausibili e verificabili, dobbiamo vedere se abbiamo prove di tipo epidemiologico e clinico.

## I meccanismi biologici

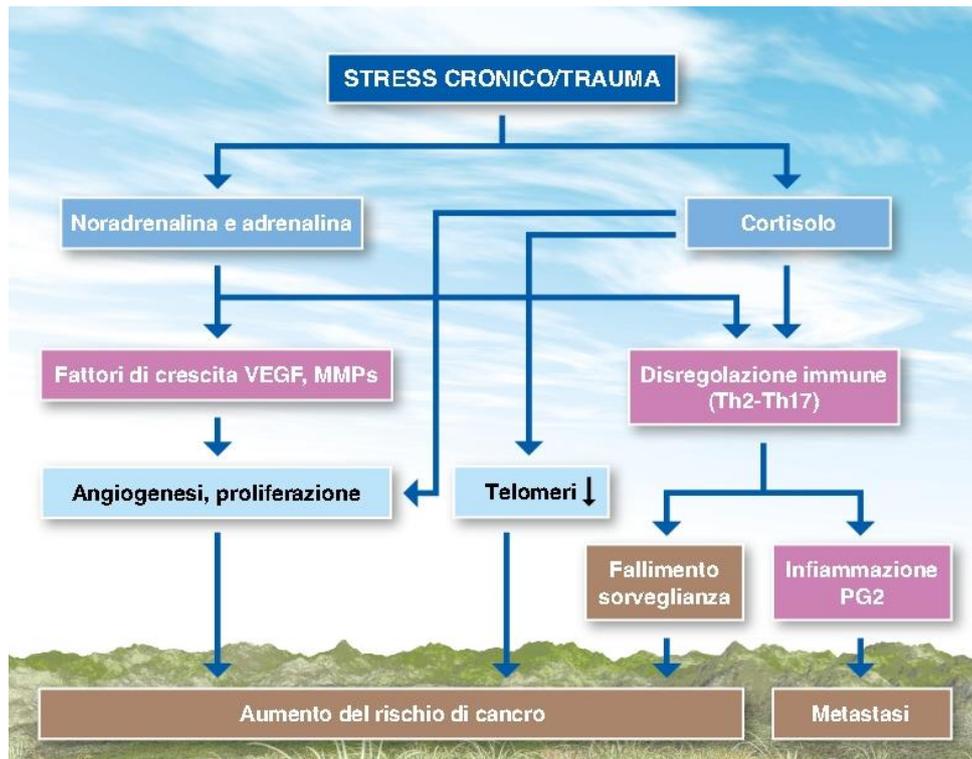
Negli anni '10 e '20 di questo secolo, con il prepotente sviluppo delle conoscenze in ambito PNEI, si sono moltiplicate le ricerche sui meccanismi con cui lo stress cronico può influire sulla genesi, la progressione e la terapia della malattia tumorale. Queste ricerche (Eng et al., 2014; Zhang et al., 2020; Abate et al., 2020; Eckerling, et al., 2021) ci suggeriscono i seguenti meccanismi.

Un incremento della produzione di neurotrasmettitori e ormoni dello stress può causare un aumento della proliferazione cellulare, mediata dall'incremento dei fattori di crescita indotto da noradrenalina e adrenalina, ma anche il cortisolo ha un effetto proliferativo, sia perché stimola la produzione di insulina e dei metaboliti collegati (IGF-1), sia perché inibisce l'espressione di p53 e di *BRCA-1*, che regolano l'apoptosi cellulare, grande risorsa contro la proliferazione incontrollata.

Inoltre l'aumento del cortisolo e, soprattutto, l'alterazione del suo ritmo circadiano possono provocare una disregolazione della risposta immunitaria con aumento delle attività di Th2 e Th17, circuiti immunitari che risultano essere inadatti a distruggere le cellule maligne. Anzi, lo sbilanciamento della risposta immunitaria verso Th2-Th17 causa un'inflammatione inefficace che porta allo sviluppo delle metastasi, le quali, come è noto, di regola sono la causa della morte.

Infine, un altro meccanismo studiato è quello che lega lo stress alla riduzione della lunghezza dei telomeri, che sono le porzioni finali di eterocromatina compatta, una sorta di 'cappucci' dei cromosomi che conferiscono loro stabilità. Un accorciamento di queste porzioni dei cromosomi rende il genoma instabile e più soggetto ad alterazione in senso cancerogenico. Al riguardo, abbiamo diverse prove sperimentali e cliniche che lo stress cronico causa un accorciamento dei telomeri, fin dalle prime fasi della vita (Ridout et al., 2018).

La figura riassume i meccanismi descritti



**Figura N°1.** Fonte: Bottaccioli F & Bottaccioli A.G. (2020) Psychoneuroendocrineimmunology and science of integrated care. The Manual, Edra (edizione inglese su quella italiana presso il medesimo editore)

## Evidenze sperimentali ed epidemiologiche

Abbiamo evidenze significative dalla sperimentazione animale, in rafforzamento dagli studi su umani, anche se ancora non conclusivi. Le ricerche sull'animale dimostrano un coinvolgimento del sistema immunitario nel controllare l'inizio, la crescita e la metastatizzazione del tumore coinvolgendo in particolare l'immunità cellulo-mediata e natural killer (circuiti antivirale Th1).

Sugli umani, di rilievo è una meta-analisi del gruppo di psicobiologia dell'Università di Londra, guidato da Andrew Steptoe (Chida et al., 2008) realizzata su 165 studi controllati, che, pur con tutte le cautele del caso, conclude che lo stress psicosociale è correlato a un aumento dell'incidenza di cancro, a una peggiore prognosi e a un aumento della mortalità.

Una ricerca multinazionale successiva denominata EPIC (*European prospective investigation into cancer and nutrition*), nella branca tedesca che ha coinvolto 50.000 partecipanti, dopo 8 anni di *follow-up*, ha stabilito una relazione inversa tra grado di soddisfazione nella vita e incidenza del cancro al seno. Le donne con scarsa soddisfazione nella vita hanno registrato un aumento del 45% della incidenza del cancro rispetto a quelle molto soddisfatte (Feller et al., 2013).

Un importante filone di ricerca degli ultimi anni riguarda la relazione tra avversità nelle prime fasi della vita e sviluppo della malattia oncologica. Il *National Child Development Study* del Regno Unito ha realizzato uno studio prospettico che ha coinvolto una coorte di oltre 6000 persone nate negli stessi giorni 50 anni prima. Ha potuto stabilire che le donne che hanno subito una o più esperienze avverse nell'infanzia hanno anche avuto un'incidenza di cancro doppia rispetto a chi da piccola non ha subito traumi (Kelly-Irving M et al., 2013).

Quali sono i possibili meccanismi biologici? Una ricerca di studiosi di Psiconeuroendocrinoimmunologia degli Stati Uniti ha sottoposto ad analisi epigenetica le cellule immunitarie di donne allo stadio iniziale di cancro al seno, prima della chemio e di altre terapie (Bower et al., 2020). Le pazienti hanno completato due questionari, uno sui maltrattamenti nell'infanzia e un altro che misura la sintomatologia depressiva. Dal loro sangue sono stati estratti i monociti per l'analisi dell'espressione genica. I risultati sono i seguenti: il 35% delle pazienti ha una storia di maltrattamenti nell'infanzia, tra cui anche abusi sessuali; c'è una relazione stretta tra le avversità infantili e infiammazione misurabile con l'attività di NF-kB, che sappiamo essere il fattore di trascrizione nucleare che attiva centinaia di geni, in larga misura connessi al sistema immunitario. La sovra-espressione di NF-kB era incrementata dalla concomitante depressione che andava ad aumentare gli effetti epigenetici negativi delle avversità nelle prime fasi della vita, come sappiamo anche da studi precedenti.

Insomma, anche se attendiamo maggiori evidenze epidemiologiche e sperimentali per dire una parola conclusiva sulla relazione tra stress, malessere psicologico e insorgenza del cancro, crediamo che i dati esistenti, che abbiamo sinteticamente richiamato, supportino l'idea che, tra i fattori che concorrono alla genesi della malattia oncologica, la sofferenza psichica strutturata nel tempo abbia un posto che non è possibile trascurare se si vuole abbattere la curva di crescita del cancro.

## SECONDA PARTE

### Stress ed evoluzione del cancro, lo stato delle evidenze

Le evidenze sulla relazione tra stress, depressione, isolamento sociale e progressione del cancro sono ancora più robuste di quelle esaminate precedentemente.

Alcune meta-analisi, infatti, hanno stabilito che la depressione (Satin et al., 2009) e l'isolamento sociale (Bower et al., 2018) peggiorano la malattia oncologica sia sotto il profilo della qualità della vita sia anche in termini di sopravvivenza dei malati di cancro. La ricerca epigenetica ha confortato queste evidenze epidemiologiche. Il gruppo di Steve Cole, direttore del Laboratorio di genomica sociale dell'Università della California Campus di Los Angeles, ha studiato il profilo immunitario di pazienti con cancro al seno in relazione al loro livello di isolamento sociale.

I reperti oncologici delle pazienti con alto livello di isolamento sociale mostrano una sistematica sovraregolazione, nei macrofagi, dei geni che promuovono le metastasi. Al tempo stesso, è evidente l'aumento dei vasi linfatici nel tumore e nel microambiente del tessuto interessato, un fenomeno che favorisce la diffusione delle metastasi (Bower et al., 2018). Questi dati sono stati confermati successivamente in pazienti con cancro ovarico (Lutgendorf et al., 2020).

Tuttavia, crediamo che la migliore conferma sul ruolo dello stress psichico nella progressione della malattia oncologica si abbia dagli studi che si sono posti l'obiettivo di verificare l'efficacia della gestione della sofferenza psichica sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza dei malati di cancro.

Un pioniere di queste ricerche è David Spiegel, psichiatra della Stanford University, leader internazionale del trattamento integrato del cancro, che, in una rassegna sull'argomento pubblicata da 'Nature Reviews Cancer' traccia le linee guida dell'intervento (Spiegel, 2002).

Innanzitutto è importante il gruppo, che funge da costruttore di solidarietà, da luogo sicuro dove esprimere le proprie emozioni, ridurre l'ansia e ricevere un aiuto, sia dagli operatori sia dagli altri membri. In secondo luogo, il gruppo deve essere omogeneo, e cioè composto da persone con la stessa malattia, allo stesso stadio di evoluzione. Alcuni studi che hanno dato esito negativo, infatti, hanno messo insieme persone con problemi molto diversi tra loro. Inoltre, è fondamentale abbinare la percezione esatta della malattia, tramite una corretta e soddisfacente informazione scientifica, all'apprendimento di tecniche di gestione dello stress. D. Spiegel e i suoi collaboratori insegnano ai pazienti tecniche di autoipnosi e di rilassamento, che consentono una riduzione dello stress, la qual cosa permette anche una maggiore disponibilità a cambiare abitudini che possono influire sull'andamento della malattia, come il sonno, l'alimentazione e l'attività fisica (Villalón, 2023a; Villalón, 2023b).

Lo studio di Barbara L. Andersen (Andersen et al., 2008) è in linea con questi criteri; 227 persone operate per cancro al seno, prima di iniziare chemio, radio e le altre terapie previste, sono state divise casualmente in due gruppi: uno di controllo medico e l'altro di controllo medico con in aggiunta la partecipazione a un programma di gestione dello stress, realizzato in piccoli gruppi (8-12 persone a gruppo) e condotto da due psicologi. Il programma ha previsto una seduta a settimana di un'ora e mezza per i primi 4 mesi e poi una seduta mensile per i successivi 8 mesi. In totale, 26 sedute per 39 ore di lavoro. In ogni seduta venivano praticate tecniche di rilassamento profondo e venivano discusse strategie di soluzione dei problemi, sia di natura psicologica sia di natura pratica (dolore, fatica). Gli operatori hanno dato molto peso al cambiamento degli stili di vita delle persone, sollecitando l'inserimento nella quotidianità dell'attività fisica, della buona alimentazione, dell'uso delle tecniche antistress. La verifica è stata fatta a distanza di 11 anni dall'inizio della malattia. I risultati sono chiari: le persone che avevano frequentato il programma di gestione dello stress hanno avuto una minore frequenza di recidive e una maggiore sopravvivenza rispetto al gruppo che aveva fatto solo i classici controlli medici. Più dell'80% delle persone del gruppo che aveva imparato a gestire lo stress non era morto di tumore, contro il 60% dell'altro gruppo.

Un altro studio randomizzato controllato del gruppo di Michael H. Antony dell'Università di Miami (Stagl et al., 2015) ha replicato questi risultati positivi sulla sopravvivenza usando modalità di intervento più brevi e specifiche. Gli psichiatri dell'Università statunitense hanno utilizzato nel gruppo in trattamento (120 donne con cancro al seno non metastatico) 10 sedute, 1 volta a settimana, di un programma di gestione dello stress basato sull'approccio cognitivo-comportamentale (*cognitive-behavioral stress management*, CBSM). A un controllo a 11 anni di distanza, il gruppo che ha ricevuto il trattamento aveva minori sintomi depressivi, un maggior benessere fisico e anche una ridotta mortalità per la recidiva da cancro.

«È notevole» commentano gli autori dello studio «che si siano ottenuti gli stessi risultati dello studio di Andersen, ma in più breve

tempo.» Il ruolo della depressione nell'incidere sulla sopravvivenza era stato precedentemente individuato ancora dal gruppo di Spiegel che dimostrò che le pazienti con cancro al seno metastatico che erano riuscite a tenere a bada la depressione hanno avuto una media di sopravvivenza di 53,6 mesi a fronte della media di 25,1 mesi in chi invece aveva addirittura

incrementato la sintomatologia depressiva. Un guadagno di aspettativa di vita, in un brutto tumore, di circa 2,5 anni (Giese-Davis et al., 2011).

Infine, un'imponente meta-analisi, che ha intressato circa 280.000 pazienti con cancro al seno, ha documentato che la depressione e l'ansia incrementano la mortalità sia per cancro che per tutte le cause (Wang et al., 2020).

Insomma, i dati sembrano chiari: la sofferenza psichica conseguente a una diagnosi di cancro, se non viene adeguatamente trattata peggiora la prognosi. Purtroppo sono la grande maggioranza le persone con cancro che non ricevono un adeguato e competente aiuto psicologico ma, al massimo, ansiolitici e antidepressivi, la cui efficacia, in questi casi, è davvero irrilevante a fronte di effetti negativi sul cervello (deficit cognitivi) e sul sistema immunitario (Brandt y Leong, 2017), con addirittura un aumento del rischio di cancro (Peng et al., 2020).

Infine, ricerche recenti lanciano l'allarme sul ruolo della serotonina nella promozione del cancro, sia perché disorganizza la risposta anticancro centrata su macrofagi (del tipo M1) e linfociti del circuito di primo tipo, sia perché sembra che abbia un'azione diretta sulla cellula tumorale bloccandone l'apoptosi e quindi promuovendone la proliferazione (Karmakar y Lal, 2021). È opportuno ricordare che i farmaci antidepressivi più usati sono proprio i potenziatori della disponibilità di serotonina, che quindi, in corso di malattia oncologica, sulla base di queste evidenze, andrebbero evitati a favore di psicoterapia, meditazione nelle varie forme, tra cui Qi Gong e Tai Chi, senza dimenticare quel potente antidepressivo naturale che è rappresentato dall'attività fisica.

## Bibliografia

- Abate, M., Citro, M., Caputo, M., Pisanti, S. y Martinelli, R. (2020). Psychological Stress and Cancer: New Evidence of An Increasingly Strong Link. *Translational medicine @ UniSa*, 23, 53–57. <https://doi.org/10.37825/2239-9747.1010>
- Andersen, B. L., Yang, H. C., Farrar, W. B., Golden-Kreutz, D. M., Emery, C. F., Thornton, L. M., Young, D. C. y Carson, W. E., 3rd (2008). Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer*, 113(12), 3450–3458. <https://doi.org/10.1002/cncr.23969>
- Angell M. (1985). Disease as a reflection of the psyche. *The New England journal of medicine*, 312(24), 1570–1572. [https://doi.org/10.1056/NEJM19850613312241\\_1](https://doi.org/10.1056/NEJM19850613312241_1)
- Bottaccioli F. y Bottaccioli A. G. (2017) Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il Manuale, Edra, Milano.
- Bottaccioli F. y Bottaccioli A. G. (2022) Fondamenti di Psiconeuroendocrinoimmunologia. III edizione, RED, Milano.
- Bower, J. E., Kuhlman, K. R., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Crespi, C. M. y Cole, S. W. (2020). Childhood maltreatment and monocyte gene expression among women with breast cancer. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.001>
- Bower, J. E., Shiao, S. L., Sullivan, P., Lamkin, D. M., Atienza, R., Mercado, F., Arevalo, J., Asher, A., Ganz, P. A. y Cole, S. W. (2018). Prometastatic Molecular Profiles in Breast Tumors From Socially Isolated Women. *JNCI cancer spectrum*, 2(3), pky029. <https://doi.org/10.1093/jncics/pky029>.
- Brandt, J. y Leong, C. (2017). Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs in R&D*, 17(4),

- 493–507. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0207-7>.
- Cassileth, B. R., Lusk, E. J., Miller, D. S., Brown, L. L. y Miller, C. (1985). Psychosocial correlates of survival in advanced malignant disease?. *The New England journal of medicine*, 312(24), 1551–1555. <https://doi.org/10.1056/NEJM198506133122406>.
- Chida, Y., Hamer, M., Wardle, J. y Steptoe, A. (2008). Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival?. *Nature clinical practice. Oncology*, 5(8), 466–475. <https://doi.org/10.1038/ncponc1134>.
- Eckerling, A., Ricon-Becker, I., Sorski, L., Sandbank, E. y Ben-Eliyahu, S. (2021). Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions. *Nature reviews. Cancer*, 21(12), 767–785. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00395-5>.
- Eng, J. W., Kokolus, K. M., Reed, C. B., Hylander, B. L., Ma, W. W. y Repasky, E. A. (2014). A nervous tumor microenvironment: the impact of adrenergic stress on cancer cells, immunosuppression, and immunotherapeutic response. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*, 63(11), 1115–1128. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1617-9>.
- Feller, S., Teucher, B., Kaaks, R., Boeing, H. y Vigl, M. (2013). Life satisfaction and risk of chronic diseases in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)-Germany study. *PLoS one*, 8(8), e73462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073462>.
- Giese-Davis, J., Collie, K., Rancourt, K. M., Neri, E., Kraemer, H. C. y Spiegel, D. (2011). Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(4), 413–420. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.4455>.
- Karmakar, S. y Lal, G. (2021). Role of serotonin receptor signaling in cancer cells and anti-tumor immunity. *Theranostics*, 11(11), 5296–5312. <https://doi.org/10.7150/thno.55986>.
- Kelly-Irving, M., Lepage, B., Dedieu, D., Lacey, R., Cable, N., Bartley, M., Blane, D., Grosclaude, P., Lang, T. y Delpierre, C. (2013). Childhood adversity as a risk for cancer: findings from the 1958 British birth cohort study. *BMC public health*, 13, 767. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-767>.
- Lutgendorf, S. K., Penedo, F., Goodheart, M. J., Dahmouh, L., Arevalo, J. M. G., Thaker, P. H., Slavich, G. M., Sood, A. K. y Cole, S. W. (2020). Epithelial-mesenchymal transition polarization in ovarian carcinomas from patients with high social isolation. *Cancer*, 126(19), 4407–4413. <https://doi.org/10.1002/cncr.33060>.
- Peng, T. R., Yang, L. J., Wu, T. W. y Chao, Y. C. (2020). Hypnotics and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(10), 513. <https://doi.org/10.3390/medicina56100513>.
- Ridout, K. K., Levandowski, M., Ridout, S. J., Gantz, L., Goonan, K., Palermo, D., Price, L. H. y Tyrka, A. R. (2018). Early life adversity and telomere length: a meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 23(4), 858–871. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.26>.
- Satin, J. R., Linden, W. y Phillips, M. J. (2009). Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer*, 115(22), 5349–5361. <https://doi.org/10.1002/cncr.24561>.
- Spiegel D. (2002). Effects of psychotherapy on cancer survival. *Nature reviews. Cancer*, 2(5), 383–389. <https://doi.org/10.1038/nrc800>.
- Stagl, J. M., Lechner, S. C., Carver, C. S., Bouchard, L. C., Gudenkauf, L. M., Jutagir, D. R., Diaz, A., Yu, Q., Blomberg, B. B., Ironson, G., Glück, S. y Antoni, M. H. (2015). A randomized controlled trial of cognitive-behavioral stress management in breast cancer: survival and recurrence at 11-year follow-up. *Breast cancer research and treatment*, 154(2), 319–328. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3626-6>.
- Villalón L. F. J. (2023a). Mindfulness, compasión e Inter cuidado: el programa de Inter cuidado basado en atención Plena (IBAP). *Pinelatinoamericana*, 3(2), 103–114. Recuperado a partir de <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/41184>
- Villalón L. F. J. (2023b). Mindfulness, compasión e inter cuidado: su marco conceptual. *Pinelatinoamericana*, 3(1), 42–53. Recuperado a

partir de <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/40756>.

Wang, X., Wang, N., Zhong, L., Wang, S., Zheng, Y., Yang, B., Zhang, J., Lin, Y. y Wang, Z. (2020). Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Molecular psychiatry*, 25(12), 3186–3197. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00865-6>.

Zhang, L., Pan, J., Chen, W., Jiang, J. y Huang, J. (2020). Chronic stress-induced immune dysregulation in cancer: implications for initiation, progression, metastasis, and treatment. *American journal of cancer research*, 10(5), 1294–1307.

#### Originalidad:

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

#### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de sus autores.

#### Conflicto de interés:

Ninguno

#### Fuentes de apoyo:

El presente trabajo no contó con fuentes de financiación.

#### Cesión de derechos:

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana* y dan su consentimiento para realizar la traducción al castellano.

#### Contribución de los autores:

Los autores han elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hace públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.

## Estrés, cáncer y Psiconeuroinmunoendocrinología

### *Stress, cancro e psiconeuroinmunoendocrinologia*

### *Stress, Cancer and Psychoneuroimmunoendocrinology*

*Francesco Bottaccioli<sup>1</sup> y Anna Giulia Bottaccioli<sup>2</sup>.*

*NB: La Secretaría Editorial tradujo el presente artículo al castellano. La versión original en italiano puede consultarse [aquí](#).*

#### Resumen:

Se acepta que es fundamental la integración entre medicina y psicología en general, pero en particular, la misma es crucial para comprender y tratar el cáncer. Hoy se sabe que, además de las alteraciones genómicas que sin duda pueden estar presentes, las alteraciones epigenéticas juegan un papel fundamental.

El propósito de este artículo es discutir recientes evidencias indicativas de que el sufrimiento psicológico derivado de un diagnóstico de cáncer empeora el pronóstico si no se trata adecuadamente. Lamentablemente, la gran mayoría de las personas con cáncer no reciben una ayuda psicológica adecuada y competente sino, como sucede frecuentemente, sólo ansiolíticos y antidepresivos, cuya eficacia, en estos casos, es cuestionable por los riesgos de efectos negativos en el cerebro (déficits cognitivos) y también en el sistema inmunológico.

El estrés crónico y el trauma estampan una firma epigenética en el cerebro y en las células del sistema inmunitario (SI), que inducen neuroinflamación crónica y desregulación inmunitaria. La estimulación sostenida del sistema de estrés induce una "respuesta transcripcional conservada a la adversidad" (*conserved transcriptional response to adversity*, CTRA, acrónimo en inglés) en las células inmunes periféricas. Esto se manifiesta por mayor expresión de genes proinflamatorios (entre ellos, IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ) y disminución de la expresión de genes que modulan la síntesis de anticuerpos y de moléculas antivirales (circuito inmunológico Tipo 1). Así, la inactivación del circuito inmunológico Tipo 1 expone a un riesgo mayor a desarrollar cáncer e infecciones virales. Hay evidencias bien fundamentadas de la relación entre el estrés y el cáncer procedentes de investigaciones en animales. En los mismos se muestra la participación del sistema inmunológico en el control del inicio, crecimiento y metástasis, perturbando la respuesta de los linfocitos citotóxicos y de las células NK (*natural killers*) que integran el circuito Tipo 1.

Hay también creciente evidencias procedentes de estudios en humanos y las mejor establecidas surgen de estudios en la fase post-diagnóstico. Como será discutido, fue demostrado que las mujeres con adecuada integración social tienen una mejor supervivencia después del diagnóstico de cáncer colorrectal. Varios metaanálisis vinculan la depresión, la soledad y el aislamiento social con una reducción de la tasa de supervivencia de pacientes con cáncer.

**Palabras Claves:** estrés crónico; cáncer; tumores; riesgo tumoral: epigenética.

## Resumo:

Admite-se que a integração entre a medicina e a psicologia em geral é fundamental, mas, em particular, é crucial para compreender e tratar o cancro. Hoje se sabe que, além das alterações genômicas que sem dúvida podem estar presentes, as alterações epigenéticas desempenham um papel fundamental.

O objetivo deste artigo é discutir evidências recentes que indicam que o sofrimento psicológico resultante de um diagnóstico de câncer piora o prognóstico se não for tratado adequadamente. Infelizmente, a grande maioria das pessoas com cancro não recebe ajuda psicológica adequada e competente más, como acontece frequentemente, apenas ansiolíticos e antidepressivos, cuja eficácia, nestes casos, é questionável devido aos riscos de efeitos negativos no cérebro (défices cognitivos) e no sistema imunológico.

O estresse crônico e o trauma imprimem uma assinatura epigenética nas células do cérebro e do sistema imunológico (SI), que induzem neuroinflamação crônica e desregulação imunológica. A estimulação sustentada do sistema de estresse induz uma "resposta transcricional conservada à adversidade (CTRA)" nas células imunes periféricas. Isto se manifesta pelo aumento da expressão de genes pró-inflamatórios (incluindo IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e diminuição da expressão de genes que modulam a síntese de anticorpos e moléculas antivirais (circuito imunológico tipo 1). Assim, a inativação do circuito imunológico tipo 1 expõe você a um risco maior de desenvolver câncer e infecções virais.

Existem evidências bem fundamentadas da relação entre estresse e câncer provenientes de pesquisas com animais. Estas mostram a participação do sistema imunológico no controle da iniciação, do crescimento e da metástase, perturbando a resposta dos linfócitos citotóxicos e das células NK (*natural killers*), que compõem o sistema imunológico. Circuito tipo 1.

Há também evidências crescentes de estudos em humanos e as mais bem estabelecidas vêm de estudos na fase pós-diagnóstico. Como será discutido, foi demonstrado que mulheres com integração social adequada têm melhor sobrevivência após o diagnóstico de cancro colorrectal. Várias meta-análises associam a depressão, a solidão e o isolamento social a uma taxa de sobrevivência reduzida de pacientes com cancro.

**Palabras chave:** estresse crônico; câncer; tumores; risco de tumor; epigenética.

## Abstract:

The integration between medicine and psychology is generally accepted, but in particular it is crucial to understand and treat cancer. Today it is known that, in addition to the genomic alterations that may undoubtedly be present, epigenetic alterations play a fundamental role.

The purpose of this article is to discuss recent evidence indicating that psychological distress resulting from a cancer diagnosis worsens prognosis if not adequately treated. Unfortunately, most of the people with cancer do not receive adequate and competent psychological help but, as frequently happens, just anxiolytics and antidepressants, whose effectiveness, in these cases, is questionable due to the risks of negative effects on the brain (cognitive deficits) and in the immune system.

Chronic stress and trauma imprint an epigenetic signature on the brain and immune system (IS) cells, which induce chronic neuroinflammation and immune dysregulation. Sustained stimulation of the stress system induces a "*conserved transcriptional response to adversity* (CTRA)" in peripheral immune cells. This is manifested by increased expression of pro-inflammatory genes

(including IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ ) and decreased expression of genes that modulate the synthesis of antibodies and antiviral molecules (type 1 immune circuit). Thus, the inactivation of the type 1 immune circuit exposes people to a greater risk of developing cancer and viral infections.

There is well-founded evidence of the relationship between stress and cancer from animal research. These results show the participation of the immune system in the control of initiation, growth and metastasis, disturbing the response of cytotoxic lymphocytes and NK cells, important members of the Type 1 circuit.

There is also growing evidence from human studies being the best established those coming from studies in the post-diagnosis phase. As it will be discussed, it has been shown that women with adequate social integration have better survival after colorectal cancer diagnosis. In addition several meta-analyses link depression, loneliness and social isolation with a reduced survival rate of cancer patients.

**Keywords:** chronic stress; cancer; tumors; tumor risk; epigenetics.

1- Filósofo de la Ciencia, Psicólogo con orientación Neurocognitiva, Fundador y Presidente Honorario de la Sociedad Italiana de Psiconeuroendocrinología (SIPNEI). Es Académico en post Grado en la Università di Roma, Napoli, L'Aquila, Torino, Italia. Correo de contacto: [francesco.bottaccioli@gmail.com](mailto:francesco.bottaccioli@gmail.com), [bottac.fra@gmail.com](mailto:bottac.fra@gmail.com).

2- Médica Especialista en Medicina Interna, Académica en "Psicosomática-PNEI" en la Facultad de Psicología de la Università Vita e Salute, San Raffaele, Milano, y en "PNEI en la Clínica" del Post Grado de la Università di Roma, Napoli, L'Aquila, Torino. Es miembro del Consejo Directivo Nacional de la Sociedad Italiana de Psiconeuroendocrinología (SIPNEI), Italia. Correo de contacto: [annagiulia.bottaccioli@gmail.com](mailto:annagiulia.bottaccioli@gmail.com)

Ambos investigan conjuntamente habiendo publicado varios artículos científicos en revistas peer-reviewed; además han publicado varios libros entre los cuales "Psiconeuroendocrinología e scienza della cura integrata. Il Manuale", Edra, Milano, ha sido traducido al inglés y al castellano.

**Fecha de Recepción:** 2024-04-15 **Aceptado:** 2024-05-13

ARK: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s27968677/lf6txkjmj>



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

© 2024 Pinelatinoamericana

## Introducción

La comunidad científica ha estado dividida respecto a la relación mente-cáncer durante décadas. Especialmente en los años '80 se libró una verdadera batalla con la emergencia de estudios epidemiológicos bien diseñados.

Algunas de estas investigaciones han demostrado relaciones muy claras entre la depresión y el cáncer, mientras que otras las han negado rotundamente. El momento cúlmine del conflicto se produjo en 1985, cuando el prestigioso *'The New England Journal of Medicine'* publicó una investigación realizada por Barrie Cassileth y su Grupo del Centro de Tumores de la Universidad de Pensilvania, USA (Cassileth et al., 1985). Los investigadores no encontraron ningún vínculo entre la depresión y los tumores. Como es habitual en dicha revista, los estudios más significativos van acompañados de editoriales escritas por expertos en el tema. En aquel caso la editorial no fue confiada a un extraño, sino a Marcia Angell, de la dirección del propio *New England Journal of Medicine*, quien concluyó: *"Ha llegado el momento de reconocer de una vez por todas, que nuestra creencia de que las enfermedades son una representación directa de la percepción de nuestras emociones, es una creación que pertenece casi exclusivamente al mundo de los sueños"* (Angell, 1985).

Como era de esperar, el editorial de la revista médica más importante de Estados Unidos provocó un gran revuelo en la comunidad científica. En particular los psiconeuroinmunólogos reaccionaron enérgicamente criticando el carácter simplista del análisis de Marcia Angell. Quienes investigan las relaciones entre la mente y el cáncer, de hecho, no creen que el cáncer sea *"una representación directa de las emociones de cada individuo"*.

En efecto, se sabe que las enfermedades casi nunca son el resultado lineal de nada, ¡y mucho menos una enfermedad compleja y multifactorial con un largo período de incubación como el cáncer! Para los autores de esta revisión, ese no es el punto. En efecto, el cerebro tiene vías de conexión bidireccionales con otros sistemas reguladores generales y, también a través de ellos, con el organismo en su conjunto. La actividad mental y las emociones transitan por estos circuitos, convirtiéndose en moduladores, modificadores de estados biológicos, y por tanto pueden funcionar como facilitadores de la acción de carcinógenos ambientales. Por el contrario, pueden obstaculizar la carcinogénesis y su progresión de la enfermedad oncológica. Proponer hipótesis sobre estas posibilidades no significa hacer concesiones al simplismo anticientífico de Hamer y a la llamada "Nueva Medicina Germánica", según la cual *el cáncer está todo en la cabeza y es allí donde hay que ahuyentarlo*<sup>1</sup>.

Destacar el papel del estrés crónico y del sufrimiento mental en el proceso de la carcinogénesis y la progresión de las enfermedades oncológicas significa, por el contrario, ampliar los horizontes de la ciencia (Bottaccioli y Bottaccioli, 2017; Bottaccioli y Bottaccioli, 2022).

---

<sup>1</sup> Glass, Nigel (1997). German 'quack healer' arrested. *The Lancet* 349 (9066): 1679. doi:10.1016/S0140-6736(05)62658-X.

## PRIMERA PARTE

### Estrés crónico y trastornos mentales en la promoción del cáncer: las evidencias disponibles

Siguiendo las reglas de la ciencia, para responder a la pregunta "*¿puede el estrés ser un factor que promueva el cáncer y empeore su curso?*", debemos describir los mecanismos biológicos que acontecen en la condición de estrés crónico y sufrimiento mental que pueden contribuir al inicio de la transformación maligna de ciertas poblaciones celulares. Además, incluso si los mecanismos fueran plausibles y verificables, se precisa disponer de más evidencias epidemiológicas y clínicas.

#### Mecanismos biológicos

En las dos primeras décadas de este siglo, con el abrumador desarrollo del conocimiento en el campo del PNEI/PINE<sup>2</sup>, se multiplicaron las investigaciones sobre los mecanismos por los cuales el estrés crónico puede influir en la génesis, progresión y terapia de las enfermedades tumorales, procesos que brevemente se discutirán a continuación (Eng et al., 2014; Zhang et al., 2020; Abate et al., 2020; Eckerling, et al., 2021).

Un aumento en la producción de neurotransmisores y hormonas del estrés puede provocar un incremento en la proliferación celular, mediado por mayor liberación de factores de crecimiento inducidos por noradrenalina y adrenalina. El cortisol también tiene un efecto proliferativo, pues estimula la liberación de insulina como de metabolitos relacionados. (IGF-1), y también porque inhibe la expresión de p53 y de BRCA-1,<sup>3</sup> genes que regulan la apoptosis celular, que es un sistema de modulación clave para evitar la proliferación celular descontrolada.

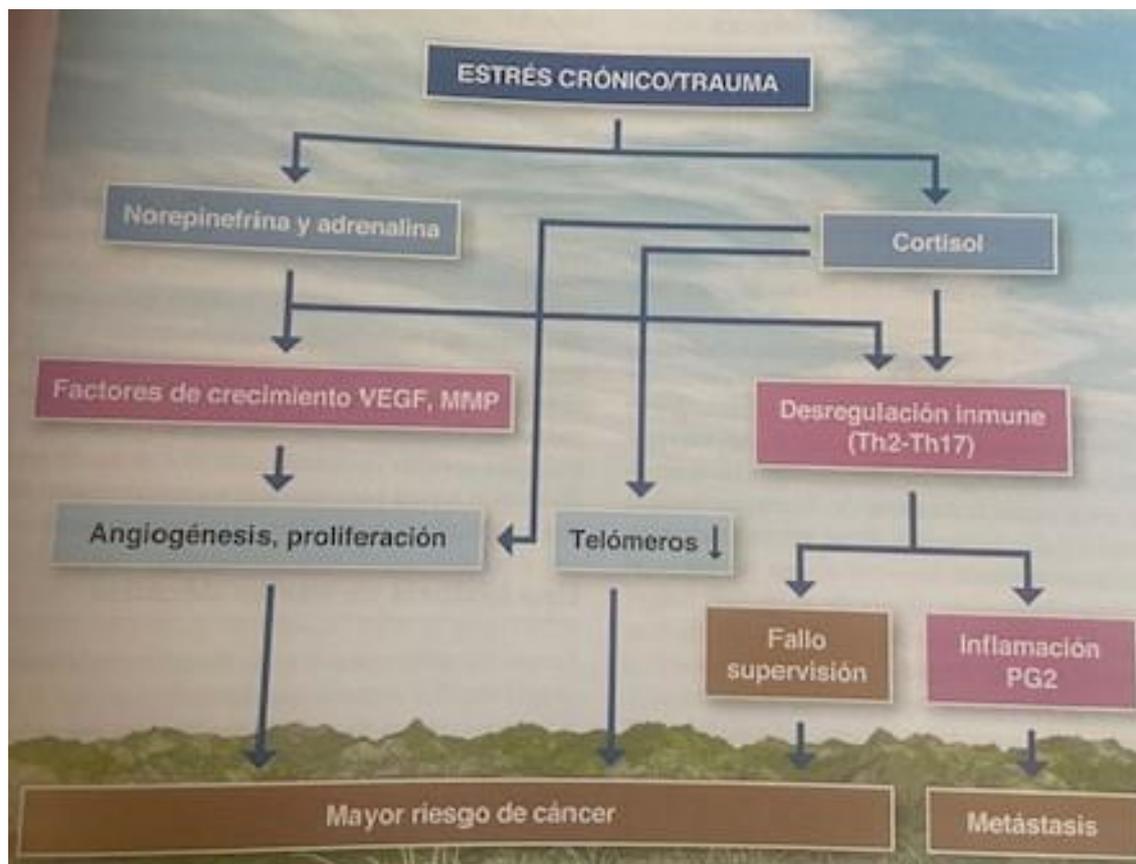
A su vez, el aumento del cortisol y, sobre todo, la alteración de su ritmo circadiano puede provocar una desregulación de la respuesta inmunitaria con incremento de la actividad de Th2 y Th17, generando desequilibrios inmunitarios ineficientes para identificar y matar las células cancerosas. En efecto, el desequilibrio de la respuesta inmune hacia Th2-Th17 provoca un proceso inflamatorio ineficaz que favorece al desarrollo de metástasis que, como se sabe, suelen ser la causa de la muerte.

Otro mecanismo es el que vincula el estrés crónico con la reducción acelerada de la longitud de los telómeros (*telos*: lejos, distante; *mero*: parte), que son segmentos de heterocromatina compacta, en el extremos distal de los cromosomas (una especie de "capucha" o "bonete") que les confieren estabilidad a los mismos. Un acortamiento desequilibrado de estas porciones de los cromosomas hace que el genoma sea inestable y expuesto a mutaciones cancerígenas. Al respecto, se cuenta con varias evidencias experimentales y clínicas de que el estrés crónico provoca un acortamiento de los telómeros, ya desde las primeras etapas de la vida (Ridout et al., 2018).

La **figura 1** resume los mecanismos descritos:

<sup>2</sup> A los fines del presente artículo, los acrónimos PNEI y PINE son sinónimos y solo varían en el orden en que se disponen la primera letra de las cuatro disciplinas ejes, según uso en los diversos países.

<sup>3</sup> BRCA1 (breast cancer 1, «cáncer de mama 1») es un gen supresor de tumores en los seres humanos.



**Figura N°1.** Fuente: Bottaccioli F y Bottaccioli A.G. (2020) Psychoneuroendocrineimmunology and science of integrated care. The Manual, Edra. (edición inglesa sobre la italiana del mismo editor)

## Evidencias experimentales y epidemiológicas

Se disponen de resultados significativos procedentes de experimentos con animales, reforzadas por estudios en humanos, aunque todavía no son concluyentes. En roedores se muestra una participación del sistema inmunológico en el control de la iniciación, progreso y metástasis del tumor, involucrando en particular a la inmunidad celular y la inmunidad natural (alude a una variedad de linfocitos denominados *natural killers*, importantes en el circuito antiviral Th1).

En humanos, se destaca un metaanálisis del Grupo de psicobiología de la Universidad de Londres, dirigido por Andrew Steptoe, realizado sobre 165 estudios controlados, que, a pesar de descartar por procedimientos estadísticos usuales los diversos factores de confusión, concluye que el estrés psicosocial se correlaciona positivamente con un aumento de la incidencia de cáncer, peor pronóstico y aumento de la mortalidad (Chida et al., 2008).

Otra investigación internacional posterior realizada en asociación de varios países denominada EPIC (Investigación Prospectiva Europea sobre Cáncer y Nutrición), en la rama alemana, que involucró a 50.000 participantes, después de 8 años de seguimiento, estableció una relación inversa entre el grado de satisfacción con la vida y la incidencia de cáncer de mama. Las mujeres con baja satisfacción con su vida experimentaron un aumento del 45% en la incidencia de cáncer en comparación con aquellas que manifestaron alta satisfacción (Feller et al., 2013).

Una importante y reciente línea de investigación apunta a la relación entre la adversidad en las primeras etapas de la vida y el desarrollo de enfermedades oncológicas. El “Estudio Nacional de Desarrollo Infantil del Reino Unido” (*UK National Child Development Study*) fue de tipo prospectivo en el que participó una cohorte de más de 6.000 personas nacidas en los mismos días 50 años antes. Se pudo establecer que las mujeres que sufrieron una o más experiencias traumáticas en la infancia también tuvieron una doble incidencia de diversos cánceres en comparación con aquellas que no sufrieron adversidades en la niñez (Kelly-Irving M et al., 2013).

¿Cuáles son los posibles mecanismos biológicos que subyacen en el complejo proceso oncológico? Investigadores del campo PNEI/PINE de USA obtuvieron linfocitos y monocitos de mujeres en la etapa inicial del cáncer de mama y determinaron en ellos conocidos parámetros epigenéticos, antes de la quimioterapia y de otras terapias. Las pacientes completaron dos cuestionarios, uno sobre maltrato infantil y otro que medía síntomas depresivos. Los resultados fueron los siguientes: el 35% de las pacientes tuvo antecedentes de maltrato infantil, incluido abuso sexual; hay una estrecha relación entre las agresiones en la niñez y la inflamación crónica, medible a través de la actividad de NF-κB, que se conoce, es el factor de transcripción nuclear que activa cientos de genes, en gran parte relacionados con el sistema inmunológico. La sobreexpresión de NF-κB aumentó por la depresión concomitante que aumentó las “marcas” epigenéticas negativas relacionadas a las adversidades en las primeras etapas de la vida, como ya se sabía por previos estudios (Bower et al., 2020).

En resumen, teniendo en cuenta que se necesitan más evidencias epidemiológicas y experimentales para tener más certidumbre sobre la relación entre el estrés, el malestar psicológico y la aparición del cáncer, los autores de esta revisión piensan que los datos existentes, que se han discutido sucintamente, apoyan la idea que, entre los variados factores que contribuyen a la génesis de la enfermedad oncológica, el sufrimiento psicológico mantenido en el tiempo ocupa un lugar que no puede pasarse por alto si se desea morigerar la curva de crecimiento del cáncer.

## SEGUNDA PARTE

### El estrés y la evolución del cáncer, el estado de la evidencia

Las evidencias sobre la relación entre el estrés, la depresión, el aislamiento social y la progresión del cáncer son incluso más sólidas que lo discutido en párrafos precedentes.

Así, algunos metaanálisis han establecido que la depresión (Satin et al., 2009) y el aislamiento social (Bower et al., 2018) empeoran la evolución del cáncer tanto en términos de calidad de vida como en la supervivencia.

Investigaciones centradas en la determinación de parámetros epigenéticos han respaldado las evidencias epidemiológicas. Al respecto, el Grupo de Steve Cole, director del Laboratorio de Genómica Social, UCLA, USA, estudió el perfil inmunológico de pacientes con cáncer de mama en relación con su nivel de aislamiento social. En mujeres con un marcado aislamiento social se determinó en los macrófagos una modulación activadora sistemática de genes que promueven la metástasis. Al mismo tiempo, fue evidente el aumento de vasos linfáticos en el tejido tumoral y en su microambiente tisular, condiciones que favorecen la diseminación de metástasis (Bower et al., 2018). Estos resultados se confirmaron posteriormente en pacientes con cáncer de ovario (Lutgendorf et al., 2020).

La confirmación más interesante sobre el papel del sufrimiento psíquico en la progresión del cáncer proviene de estudios que se han fijado como objetivo verificar la eficacia del manejo de la penuria psicológica sobre la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con cáncer.

Un pionero de este enfoque de investigación es David Spiegel, psiquiatra de la Universidad de Stanford, USA, líder internacional en el tratamiento integrado del cáncer, quien, en una revisión sobre el tema publicada en *'Nature Reviews Cancer'*, describe las pautas para la intervención (Spiegel, 2002). Sostiene que, en primer lugar, es importante el grupo que actúa como constructor de solidaridad y lugar seguro para expresar las emociones, reducir la ansiedad y recibir ayuda, tanto de los operadores como de los demás miembros. En segundo lugar, el grupo debe ser homogéneo, es decir, compuesto por personas con la misma enfermedad, en el mismo estadio de evolución. En efecto, algunos estudios que dieron resultados negativos, tuvieron el sesgo de reunir a personas con estadios muy diferentes del desarrollo oncológico. Además, es fundamental combinar la percepción exacta de la enfermedad, a través de información científica correcta y satisfactoria, con el aprendizaje de técnicas de gestión del estrés. Spiegel y sus colaboradores enseñan a sus pacientes técnicas de autohipnosis y relajación que, como es conocido, permiten una reducción del estrés, lo que también permite una mayor disposición a cambiar hábitos que pueden influir en el progreso de la enfermedad, como el sueño, la nutrición y la actividad física (Villalón, 2023a; Villalón, 2023b).

El estudio de Barbara Andersen y colaboradores está en línea con estos criterios (Andersen et al., 2008) una muestra de 227 mujeres operadas de cáncer de mama, antes de iniciar quimioterapia, radio y otras terapias planificadas, fue dividida aleatoriamente en dos grupos: uno para la terapia médica prescrita y otro *idem*, sumándole la participación de un programa de manejo del estrés del cáncer de mama. Se realizó en grupos reducidos (8-12 pacientes por grupo) y fue dirigido por dos psicólogos. El programa incluyó una sesión de hora y media por semana durante los primeros 4 meses y luego una sesión mensual durante los siguientes 8 meses. En total, 26 sesiones para 39 horas de trabajo. En cada sesión se practicaron técnicas de relajación profunda y se discutieron estrategias de resolución de problemas, tanto de carácter psicológico como práctico (dolor, fatiga). Los terapeutas dieron mucho peso al cambio en el estilo de vida de las pacientes, instando a realizar prácticas de actividad física, adecuada alimentación y uso de técnicas antiestrés en la vida cotidiana. La evaluación, luego de 11 años después del inicio de la enfermedad, mostró significativos resultados: las mujeres que habían participado del programa de manejo del estrés tuvieron una menor frecuencia de recidivas y supervivencia más prolongada en comparación con el grupo que solo había recibido el protocolo antineoplásico clásico. Más del 80% de las pacientes del grupo que habían aprendido a gestionar el estrés no habían fallecido por cáncer al final de ese lapso de años, en comparación con el 60% del otro grupo.

Otra investigación aleatoriamente controlada realizada por el grupo de Michael H. Antony de la Universidad de Miami replicó los resultados positivos descritos sobre supervivencia utilizando modalidades de intervención más cortas y específicas (Stagl et al., 2015). Estos psiquiatras emplearon 10 sesiones, una vez a la semana, con un programa de gestión del estrés basado en el enfoque cognitivo-conductual (*cognitive-behavioral stress management*, CBSM) en el grupo de tratamiento (120 mujeres con cáncer de mama no metastásico). El seguimiento al cabo de 11 años mostró que el grupo que recibió el apoyo psico terapéutico tenía menos síntomas depresivos, mayor bienestar físico y también redujo la mortalidad por recidiva del cáncer. Comentan los autores de este estudio: “*Es llamativo que se obtuvieron los mismos resultados que los del estudio de Andersen, pero en un tiempo más corto*”. Previamente, el papel de la depresión en la supervivencia en el proceso canceroso ya había sido identificado por el grupo de Spiegel, quienes

comunicaron que los pacientes con cáncer de mama metastásico que lograron mantener a raya la depresión tuvieron un tiempo de sobrevida promedio de 53,6 meses, en comparación con el promedio de 25,1 meses en aquellos que, en realidad, habían aumentado sus síntomas depresivos. Esto es una ganancia en la esperanza y calidad de vida, en un cáncer que se había tornado muy agresivo, de aproximadamente 2,5 años (Giese-Davis et al., 2011).

Finalmente, un metanálisis más numeroso, en el que se enrolaron aproximadamente 280.000 pacientes con cáncer de mama, permitió documentar que la depresión y la ansiedad aumentan la mortalidad tanto por el cáncer *per se*, como por todas las causas evaluadas (Wang et al., 2020).

En definitiva, los datos parecen claros: el sufrimiento psicológico derivado de un diagnóstico de cáncer empeora el pronóstico si no se trata adecuadamente. Lamentablemente, la gran mayoría de las personas con cáncer no reciben una ayuda psicológica adecuada y competente sino, como mucho, ansiolíticos y antidepresivos, cuya eficacia, en ciertos casos, es cuestionable ante los efectos negativos en el cerebro (pueden ocasionar déficits cognitivos) y en el sistema inmunológico (Brandt y Leong, 2017), con un riesgo incluso mayor de desarrollar otro tumor (Peng et al., 2020).

Por último, investigaciones recientes alertan sobre el papel de la serotonina en la promoción del cáncer, tanto porque desorganiza la respuesta anticancerígena centrada en los macrófagos (del tipo M1) y los linfocitos del primer circuito descritos previamente, como también por un posible efecto directo sobre la célula tumoral, bloqueando parcialmente su apoptosis y por tanto promoviendo su proliferación (Karmakar y Lal, 2021). Vale la pena recordar que los fármacos antidepresivos más utilizados son precisamente los potenciadores de la disponibilidad de serotonina, que por lo tanto, en caso de ciertos cánceres, y según esta evidencia, deben adecuarse en favor de la psicoterapia, la meditación en diversas formas, incluido el Qi Gong y Tai Chi, sin olvidar ese poderoso antidepresivo natural que es la actividad física.

## Bibliografía

- Abate, M., Citro, M., Caputo, M., Pisanti, S. y Martinelli, R. (2020). Psychological Stress and Cancer: New Evidence of An Increasingly Strong Link. *Translational medicine @ UniSa*, 23, 53–57. <https://doi.org/10.37825/2239-9747.1010>
- Andersen, B. L., Yang, H. C., Farrar, W. B., Golden-Kreutz, D. M., Emery, C. F., Thornton, L. M., Young, D. C. y Carson, W. E., 3rd (2008). Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer*, 113(12), 3450–3458. <https://doi.org/10.1002/cncr.23969>
- Angell M. (1985). Disease as a reflection of the psyche. *The New England journal of medicine*, 312(24), 1570–1572. <https://doi.org/10.1056/NEJM198506133122411>
- Bottaccioli F. y Bottaccioli A. G. (2017) *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il Manuale*, Edra, Milano.
- Bottaccioli F. y Bottaccioli A. G. (2022) *Fondamenti di Psiconeuroendocrinoimmunologia. III edizione*, RED, Milano.
- Bower, J. E., Kuhlman, K. R., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Crespi, C. M. y Cole, S. W. (2020). Childhood maltreatment and monocyte gene expression among women with breast cancer.

- Brain, behavior, and immunity*, 88, 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.001>
- Bower, J. E., Shiao, S. L., Sullivan, P., Lamkin, D. M., Atienza, R., Mercado, F., Arevalo, J., Asher, A., Ganz, P. A. y Cole, S. W. (2018). Prometastatic Molecular Profiles in Breast Tumors From Socially Isolated Women. *JNCI cancer spectrum*, 2(3), pky029. <https://doi.org/10.1093/jncics/pky029>.
- Brandt, J. y Leong, C. (2017). Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs in R&D*, 17(4), 493–507. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0207-7>.
- Cassileth, B. R., Lusk, E. J., Miller, D. S., Brown, L. L. y Miller, C. (1985). Psychosocial correlates of survival in advanced malignant disease?. *The New England journal of medicine*, 312(24), 1551–1555. <https://doi.org/10.1056/NEJM198506133122406>.
- Chida, Y., Hamer, M., Wardle, J. y Steptoe, A. (2008). Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival?. *Nature clinical practice. Oncology*, 5(8), 466–475. <https://doi.org/10.1038/ncponc1134>.
- Eckerling, A., Ricon-Becker, I., Sorski, L., Sandbank, E. y Ben-Eliyahu, S. (2021). Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions. *Nature reviews. Cancer*, 21(12), 767–785. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00395-5>.
- Eng, J. W., Kokolus, K. M., Reed, C. B., Hylander, B. L., Ma, W. W. y Repasky, E. A. (2014). A nervous tumor microenvironment: the impact of adrenergic stress on cancer cells, immunosuppression, and immunotherapeutic response. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*, 63(11), 1115–1128. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1617-9>.
- Feller, S., Teucher, B., Kaaks, R., Boeing, H. y Vögl, M. (2013). Life satisfaction and risk of chronic diseases in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)-Germany study. *PLoS one*, 8(8), e73462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073462>.
- Giese-Davis, J., Collie, K., Rancourt, K. M., Neri, E., Kraemer, H. C. y Spiegel, D. (2011). Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(4), 413–420. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.4455>.
- Karmakar, S. y Lal, G. (2021). Role of serotonin receptor signaling in cancer cells and anti-tumor immunity. *Theranostics*, 11(11), 5296–5312. <https://doi.org/10.7150/thno.55986>.
- Kelly-Irving, M., Lepage, B., Dedieu, D., Lacey, R., Cable, N., Bartley, M., Blane, D., Grosclaude, P., Lang, T. y Delpierre, C. (2013). Childhood adversity as a risk for cancer: findings from the 1958 British birth cohort study. *BMC public health*, 13, 767. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-767>.
- Lutgendorf, S. K., Penedo, F., Goodheart, M. J., Dahmouch, L., Arevalo, J. M. G., Thaker, P. H., Slavich, G. M., Sood, A. K. y Cole, S. W. (2020). Epithelial-mesenchymal transition polarization in ovarian carcinomas from patients with high social isolation. *Cancer*, 126(19), 4407–4413. <https://doi.org/10.1002/cncr.33060>.
- Peng, T. R., Yang, L. J., Wu, T. W. y Chao, Y. C. (2020). Hypnotics and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(10), 513. <https://doi.org/10.3390/medicina56100513>.
- Ridout, K. K., Levandowski, M., Ridout, S. J., Gantz, L., Goonan, K., Palermo, D., Price, L. H. y Tyrka, A. R. (2018). Early life adversity and telomere length: a meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 23(4), 858–871. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.26>.
- Satin, J. R., Linden, W. y Phillips, M. J. (2009). Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer*, 115(22), 5349–5361. <https://doi.org/10.1002/cncr.24561>.
- Spiegel, D. (2002). Effects of psychotherapy on cancer survival. *Nature reviews. Cancer*, 2(5), 383–389. <https://doi.org/10.1038/nrc800>.
- Stagl, J. M., Lechner, S. C., Carver, C. S., Bouchard, L. C., Gudenkauf, L. M., Jutagir, D. R., Diaz, A., Yu, Q., Blomberg, B. B., Ironson, G., Glück, S. y Antoni, M. H. (2015). A randomized controlled trial of cognitive-behavioral stress management in breast cancer: survival and recurrence at 11-year follow-up.

*Breast cancer research and treatment*, 154(2), 319–328. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3626-6>.

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

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

Wang, X., Wang, N., Zhong, L., Wang, S., Zheng, Y., Yang, B., Zhang, J., Lin, Y. y Wang, Z. (2020). Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Molecular psychiatry*, 25(12), 3186–3197. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00865-6>.

Zhang, L., Pan, J., Chen, W., Jiang, J. y Huang, J. (2020). Chronic stress-induced immune dysregulation in cancer: implications for initiation, progression, metastasis, and treatment. *American journal of cancer research*, 10(5), 1294–1307.

#### Agradecimiento:

Se agradece a la Sra. Vanessa Fagundes ([vanessabage@yahoo.com.br](mailto:vanessabage@yahoo.com.br)) por la revisión técnica del idioma portugués.

#### Originalidad:

Este artículo es una traducción del italiano de artículo Stress e cancro, publicado en este mismo número.

#### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de sus autores.

#### Conflicto de interés:

Ninguno

#### Fuentes de apoyo:

El presente trabajo no contó con fuentes de financiación.

#### Cesión de derechos:

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana* y dieron su consentimiento para realizar la presente traducción

#### Contribución de los autores:

Los autores han elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hace públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.

## Relación entre la adquisición de conductas adaptativas según prácticas de crianza materna y cambios en los sistemas sensorio-neuro-endocrinos en el desarrollo infantil

*Relação entre a aquisição de comportamentos adaptativos de acordo com as práticas de criação materna e as mudanças nos sistemas sensorial-neuro-endócrino no desenvolvimento infantil*

*Relationship between the acquisition of adaptive behaviors according to maternal breeding practices and changes in the sensory-neuro-endocrine systems in childhoods development*

*Bárbara Muriel Tomás<sup>1</sup>.*

### Resumen:

Los cambios en las conductas adaptativas de las infancias van acompañados de modificaciones fisiológicas que se asocian significativamente con las circunstancias del entorno del niño y las prácticas de crianza materna. Es primordial establecer la correlación entre la adquisición de habilidades adaptativas según prácticas de crianza materna y los cambios en los sistemas sensorio-neuro-endocrinos en las infancias, para mejorar las experiencias tempranas. El objetivo de esta síntesis es revisar algunos de los últimos avances que han aportado las ciencias del desarrollo, de la conducta y del estrés que permitan trascender las usuales dicotomías entre naturaleza y crianza, aprendizaje e instinto, genes y experiencia, para proponer una visión integral del desarrollo como resultado de las interacciones de factores ambientales y sociales entre progenitores e hijos. Las mismas pueden ser modificadas favorablemente, lo que podría tener implicancias importantes para el diseño de intervenciones dedicadas a mejorar el comportamiento adaptativo, en este sentido el presente artículo proporciona información relevante para conceptualizar el perfil individual de riesgo y resiliencia de los niños con su entorno.

**Palabras Claves:** conductas adaptativas; crianza; desarrollo.

### Resumo:

As mudanças nos comportamentos adaptativos da infância são acompanhadas por mudanças fisiológicas que estão significativamente associadas às implicações do ambiente e às práticas de criação materna. É essencial estabelecer a correlação entre a aquisição de habilidades adaptativas de acordo com as práticas de criação materna e as mudanças nos sistemas sensorial-neuro-endócrino na infância, para a promoção de práticas de criação que melhorem a experiência precoce. O propósito de este artigo é revisar os mais recentes avanços nas ciências do desenvolvimento, comportamentais e estresse que permitem transcender as antigas dicotomias entre natureza e criação, aprendizado e instinto, genes e experiência, para fornecer uma explicação abrangente do desenvolvimento como resultado das interações de fatores socioambientais relacionados às interações entre pais e filhos. As conductas podem ser

favoravelmente modificados, o fatto que pode ter implicações importantes para a elaboração de intervenções destinadas a melhorar o comportamento adaptativo, o que pode fornecer informações importantes para conceituar o perfil individual de risco e resiliência de uma criança em seu ambiente.

**Palabras clave:** comportamentos adaptativos; criação; desenvolvimento.

## Abstract:

Changes in adaptive behaviors along childhoods are accompanied by physiological changes that are significantly associated with the implications of the environment and maternal nurture practices. It is essential to establish the correlation between the acquisition of adaptive skills according to maternal breeding skill fulls and changes in the sensory-neuro-endocrine systems in children, for the promotion of breeding practices that may improve the early experience. The purpose of present article is to revise some of the recent advances in developmental, behavioral and stress sciences in order to surpass the old dichotomies between nature and nurture, learning and instinct, genes and experience, in order to provide a comprehensive explanation of development as a result of the interactions of social environmental factors related to parent-child interactions. Since these behaviours can be favorably modified, important implications may be achieved for the design of improved interventions, thus providing important information to conceptualize the individual profile of risk and resilience of a children in his or her environment. Thus, they are essential to establish the correlation between the acquisition of adaptive skills according to maternal parenting practices and changes in the sensory-neuro-endocrine systems in childhood, in order to improve their earlier experiences.

**Keywords:** adaptive behaviors; breeding; development.

1- Instituto Universitario de Ciencias de la Salud de la Fundación Barceló.  
Lic. en Terapia Ocupacional. Doctoranda en Ciencias de la Salud. Co-fundadora y Directora Terapéutica de Sentido's CAIP&CICI Organización Terapéutica. Creadora de MODELO SENTIDO'S®. Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.  
Correo de contacto: [tomasbarbara@gmail.com](mailto:tomasbarbara@gmail.com).

**Fecha de Recepción:** 2024-03-15 **Aceptado:** 2024-06-20

**ARK:** <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s27968677/d09kejpd3>



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

© 2024 Pinelatinoamericana

## Introducción

El desarrollo del cerebro refleja más que el complejo desarrollo de un plan genético, pues se trata de una interacción muy intrincada de factores genéticos y vivenciales que progresivamente irán moldeando este órgano emergente. Por lo tanto, los cerebros y más ampliamente el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso parasimpático (SNP) expuestos a diferentes eventos ambientales, como estímulos sensoriales, drogas, dietas, hormonas y/o estrés, pueden desarrollarse de maneras muy diferentes (Kolb y Gibb, 2011). Debido a ello pueden verse comprometida la adquisición de comportamientos adaptativos, los cuales se miden comúnmente en los estudios de desarrollo infantil, dadas sus asociaciones con los resultados funcionales en las infancias con desafíos en el neurodesarrollo. Las circunstancias en la participación y desempeño en las conductas adaptativas de las infancias van acompañadas de modificaciones fisiológicas, tales como los niveles circulantes de catecolaminas, dopamina y norepinefrina, y la hormona cortisol que influyen y pueden modificar la actividad neuronal en la corteza prefrontal, principal centro de habilidades de planeamiento, praxis y función ejecutiva (Arnsten, 2009; Blair y Raver, 2014).

El comportamiento adaptativo se asocia significativamente con las circunstancias del entorno y las prácticas de crianza materna (Zheng et al., 2021). La evaluación del comportamiento adaptativo en los estudios de infantes sujetos a riesgos de desafíos en el neurodesarrollo es muy importante. Al practicar un enfoque adaptativo (en comparación con un enfoque basado solo en los desafíos) se pueden comprender mejor los procesos que irrumpen en el desarrollo y así mejorar las ventanas de oportunidades. Ello, a través de la promoción de prácticas de crianza que moldean la experiencia temprana de manera consciente y amorosa considerando diversas dimensiones, como: las bio-neuro-sensorio-psico-social-espiritual-ocupacional-nutricional-ecológica de sus cuidadores significantes<sup>1</sup>, terapeutas intervinientes en las infancias (Tomás, 2021, 2023)<sup>2</sup> y todo agente de cambio como profesionales de la salud, de la educación, de la ciencia, la cultura y la política.

El objetivo de este artículo es proponer una correlación entre la adquisición de habilidades adaptativas según prácticas de crianza materna y las progresivas modulaciones que acaecen en los sistemas sensorio-neuro-endocrinos en la etapa infantil. Asimismo, promover prácticas de crianza saludables que moldean la experiencia temprana y apoyan la conquista de comportamientos adaptativos que pudiesen mejorar las “ventanas” o períodos sensibles que abren oportunidades de tiempo en las etapas infantiles implicadas en el neurodesarrollo.

## Desarrollo

A principios del siglo XX se estableció que el desarrollo del cerebro en los seres humanos sucedía a través de una serie de etapas. En el siglo XXI se acepta que desarrollo cerebral se llevaría a cabo en dos grandes fases, la primera es una secuencia genéticamente determinada de eventos intrauterinos que pueden ser modulados favorablemente o no, por el entorno materno. La segunda

<sup>1</sup>Adultos significantes como padres, madres, cuidadores principales que podrían ser reconocidos como “cuidadores significativos”, concepto que se inspira en la Teoría del Apego (Bowlby, 1977) y se presenta en Modelo Sentido’s® como parte de los estratos en los que interviene.

<sup>2</sup>Modelo Sentido’s® (Tomás B., 2023) en: <https://invanep.com/congreso-2023/wp-content/uploads/2023/03/33.pdf>.

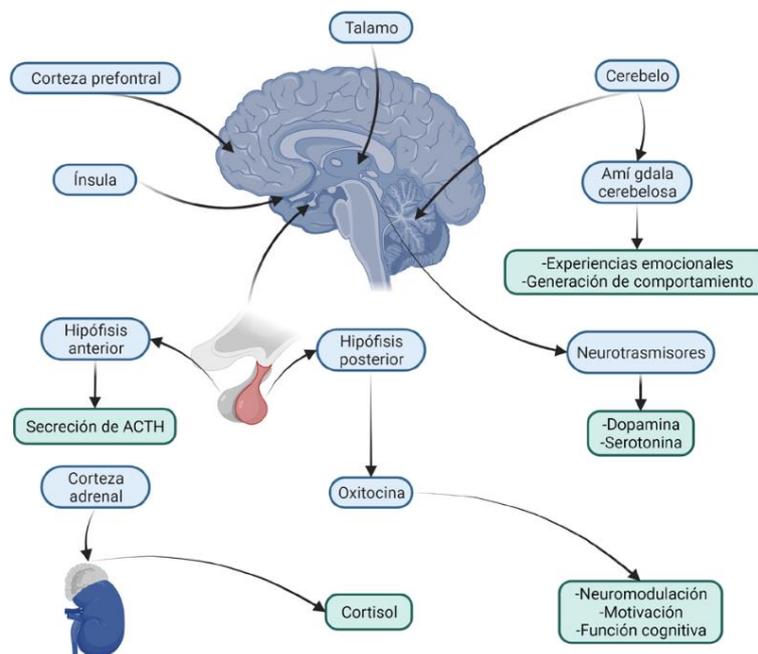
fase, que es tanto pre-natal como postnatal define un momento en el que la conectividad del cerebro es muy sensible no solo al medio ambiente, sino también a los patrones de actividad cerebral producidos por las experiencias (Sun et al., 2024). Los últimos avances de las ciencias del desarrollo, las ciencias de la conducta y las ciencias del estrés permiten trascender las antiguas dicotomías entre naturaleza y crianza, aprendizaje e instinto, genes y experiencia, para proporcionar una explicación integral del desarrollo como resultado de las interacciones entre una variedad de factores. Actualmente se reconoce que los cambios epigenéticos, que se pueden definir como efectos en los cambios en el desarrollo, incluida la regulación de la expresión génica, se basan en diversos mecanismos (Hyde et al., 2020). Por ejemplo, la expresión génica puede ser alterada por vivencias específicas, y esto a su vez puede conducir a modificaciones morfofuncionales en el SNC (Blumberg et al., 2010). La forma en que las vivencias moldean el desarrollo y la adquisición de comportamientos adaptativos es a través de los mecanismos de aprendizaje, que surgen por la neurogénesis y la consecuente distribución de funciones y actividades de miles de millones de neuronas y sus sinapsis en el cerebro (Tirapu Ustárroz et al., 2012; Zheng et al., 2021). Los sistemas sensoriales y motores proporcionan información precisa sobre el mundo externo y proponen un gran repertorio de acciones al SNC en desarrollo, hechos que a su vez, pueden acarrear interferencia y desorden en el procesamiento de la información y dificultar la adquisición de conductas adaptativas (Miller y Cohen, 2001). La conquista de habilidades adaptativas, definidas como las habilidades conceptuales, sociales y prácticas que se necesitan para participar en las actividades de la vida diaria dentro del entorno de una persona dependen en gran medida en cómo influyen las funciones cerebrales “inferiores” en la organización de las funciones cerebrales “superiores” y viceversa (Schalock et al., 2021). Según Fuster (1989) tanto las neuronas motoras, los núcleos motores, el cerebelo, el tálamo, los ganglios basales, así como la corteza frontal y la corteza motora primaria influyen en la representación y ejecución de los movimientos esqueléticos. La corteza premotora actúa en la programación de los movimientos más complejos (que implican meta y trayectoria) y la corteza prefrontal (CPF) actúa a través de la distribución de redes neuronales cuya actividad puede verse modulada por tres funciones cognitivas básicas:

- La memoria a corto plazo o memoria de trabajo para la retención provisional de información para una acción prospectiva (función ligada a la corteza prefrontal dorsolateral).
- La selección y preparación de una conducta o acto motor particular (también relacionado con la actividad de la corteza dorsolateral).
- El control inhibitorio para suprimir las interferencias y para eliminar aquello que es irrelevante (función relacionada con la corteza orbitofrontal).

Dichas funciones son importantes en la niñez por sus implicancias en el neurodesarrollo, pues las conductas guiadas por estados internos o intenciones (procesamiento “arriba-abajo”), presentan aún “mapas débiles” entre estímulo-respuesta, demasiado variadas o que cambian con rapidez, y es necesario recurrir a representaciones de metas y medios para conseguir respuestas adaptativas, y es ésta la función principal de la corteza prefrontal (CPF) que por su localización anatómica le permite tener acceso a diversa información sobre el mundo interno y externo (Miller y Cohen, 2001; Schalock et al., 2021; Mingo Ranea, 2022). Diversas áreas de la corteza prefrontal conectan con estructuras corticales y subcorticales que influyen en los circuitos encargados de la percepción, de actos motores, afectos, memoria y recompensa, así como sus conexiones

intrínsecas, de forma que en la CPF convergen la información del resto del cerebro a través de diversos circuitos internos. La CPF posee plasticidad para establecer nuevas asociaciones que posibilitan y favorecen el aprendizaje, la flexibilidad del comportamiento y el establecimiento de conductas adaptativas (Tirapu Ustárróz et al., 2012; Alexander y Reynolds, 2020; Zheng et al., 2021). El *feedback* de la CPF proyecta los objetivos generales por todo el cerebro, y mantiene la propositividad a lo largo del tiempo a través de un patrón de actividad neuronal que ayuda a inhibir las interferencias, lo cual favorece la asociación de sucesos que sucedieron en distintos momentos con futuras recompensas, lo que establece la base de la anticipación y la planificación de la conducta (Tirapu Ustárróz et al., 2012). De esta manera el comportamiento adaptativo emerge de la calidad de información que se obtiene sobre el mundo y sobre el propio cuerpo, a través de un estado de alerta funcional que favorece la vigilancia y la valoración de las situaciones al permitir la decodificación estratégica sobre si un evento es estresante o no (Godoy et al., 2018). Esto da lugar al desarrollo de las funciones de atención, toma de decisiones y planeamiento adecuadas, para evitar que se genere desorden y falta de organización en las respuestas adaptativas, gracias al desarrollo de mecanismos que coordinan los procesos sensoriales y motores de nivel inferior a lo largo de un “constructo” u objetivo interno. Esta capacidad de control cognitivo sin duda implica circuitos neuronales que se extienden por gran parte del SNC, pero comúnmente se considera que la CPF es particularmente importante, en especial su área medial que inicia su desarrollo temprano durante la fase neonatal y sigue su moldeado hasta casi la tercera década de vida, momento en el cual alcanza su madurez (Miller y Cohen, 2001; Tirapu Ustárróz et al., 2012; Orschnanski, 2021).

Lo descripto se correlaciona con la capacidad de regular emociones, ya que las emociones se traducen en moléculas que son neurotransmisores a nivel del SNC y SNP (Bottaccioli y Bottaccioli, 2023). Un ejemplo de esta capacidad es la de inhibir la activación de la amígdala y por ende reducir la expresión del miedo y de áreas cerebrales vinculadas al apego. Asimismo, se describen interacciones entre las estructuras corticales y subcorticales cerebrales, que influyen sobre la asimilación, la identificación de la información externa, la presentación de experiencias emocionalmente relevantes y la acción de una conducta reactiva, inhibitoria o adaptativa frente a estímulos ambientales (Naveed et al., 2020). En los niños con apegos inseguros se denota un deterioro en el funcionamiento de la CPF, con perturbaciones en la expresión de sus emociones y en la comprensión de las reglas sociales, lo que derivan en respuestas inapropiadas, comportamientos problemáticos e incapacidad de discernir respuestas adaptativas adecuadas en su participación de la vida diaria (Camacho-Cruz et al., 2021). Desde el aspecto neurobiológico, el apego se desarrolla de manera temprana ya en la etapa intrauterina y continúa su desarrollo varios años después del nacimiento (Naveed et al., 2020; Orschanski, 2021). Este proceso implica múltiples estructuras cerebrales, neurotransmisores y hormonas, las cuales están involucradas principalmente en el afecto y el sistema emocional (ver figura 1). La regulación parental de la fisiología infantil en la niñez es fundamental para la programación de los circuitos subyacentes a la emoción. Un cuidador significativo que no proporciona la atención y cuidados necesario induce falta de regulación y problemas de comportamiento en los niños (Gagliardi, 2024). Estos efectos perjudiciales persisten a lo largo del tiempo y quedan asociados con una actividad alterada del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HPA), disminución de la función del nervio vago y de la conectividad con áreas cerebrales importantes para la emoción y la regulación emocional (Perry et al., 2017; Copeland et al., 2022; Gagliardi, 2024).



**Figura N°1.** Estructuras, neurotransmisores y hormonas implicadas en el apego.

Nota. Adaptado de Apego: implicaciones clínicas, neurobiológicas y genéticas, por Camacho-Cruz et al., 2021. *Pediatría.*;54(4): 135-145. <https://revistapediatria.emnuvens.com.br/rp/article/view/335>

La CPF tiene extensas conexiones con otras regiones corticales y subcorticales que se organizan de manera topográfica (Gaitán Gómez y Aristizábal Hoyos, 2016). La CPF dorsolateral tiene amplias conexiones con las cortezas sensoriales y motoras y es clave para regular la atención, el pensamiento y la acción (Blumberg et al., 2010). Arnsten (2009) muestra que la CPF inferior derecha parece estar especializada para inhibir las respuestas motoras inapropiadas. Por el contrario, la CPF ventromedial tiene amplias conexiones con estructuras subcorticales (como la amígdala, el núcleo *accumbens* y el hipotálamo) que generan respuestas emocionales y son los responsables de la adquisición de hábitos.

En la infancia se incorporan rutinas y hábitos que influyen en el desarrollo de habilidades adaptativas, las cuales se ven favorecidas cuando las prácticas de crianza materna fomentan el desarrollo del sistema de autorregulación, incluida la regulación de la fisiología de la atención, la emoción y la respuesta al estrés (Rinaldi y Howe, 2012). Para lograr dicha autorregulación, la información que procesa el cerebro debe encarar una “competencia” con el fin de dar respuesta a una nueva tarea, y así entran en conflicto los mapas estímulo-respuesta más habituales e intensos y la CPF se encarga de favorecer las señales “arriba-abajo” más débiles, pero adecuadas para la tarea, a través de la representación neuronal de objetivos y reglas que configuran el procesamiento en otras partes del cerebro (Miller y Cohen, 2001; Copeland et al., 2022). Ante una situación que no es habitual, cada opción de respuesta genera un modelo de actividad adecuada en la CPF. Cuando se elige una opción en función de la representación interna del objetivo y ésta resulta exitosa, se refuerzan las conexiones entre la representación de la situación y el modelo de

actividad de la corteza prefrontal que sustenta la acción correcta, de forma que ésta será evocada preferentemente para futuras situaciones similares (Miller y Cohen, 2001).

La CPF a través de diversas redes neuronales mantiene la información en ausencia de estimulación ambiental. En condiciones sin estrés (ver figura 2, parte a), las extensas conexiones de la CPF orquestan la actividad del cerebro para la regulación del comportamiento, el pensamiento y la emoción (Arnsten, 2009). La CPF tiene conexiones directas e indirectas con los cuerpos celulares monoaminérgicos del tronco encefálico, como el *locus coeruleus* (donde se originan las proyecciones para la modulación de liberación de noradrenalina), la sustancia negra y el área tegmental ventral (donde se originan las principales proyecciones para la modulación de liberación de dopamina), por lo que puede regular sus propias entradas de catecolaminas (Tirapu Ustárroz et al., 2012). A su vez, los niveles óptimos de liberación de catecolaminas mejoran la regulación de la CPF, creando un “ciclo maravilloso”. Sin embargo, en condiciones de estrés psicológico (ver figura 2, parte b), la amígdala activa las vías del estrés en el hipotálamo y el tronco encefálico, lo que provoca desequilibrios de la liberación de noradrenalina y dopamina. En la primera fase de la respuesta al estrés (sistema simpático adrenomedular, o SAM), se proporciona una rápida adaptación fisiológica, dando lugar a respuestas de corta duración, como estado de alerta, vigilancia y valoración de la situación, permitiendo una decisión estratégica para hacer frente al desafío en la fase inicial del evento estresante. En la segunda fase, si el estímulo es prolongado, interviene el mecanismo hormonal (eje hipotalámico hipofisario suprarrenal, HPA), considerado más lento en comparación con los procesos sinápticos que activan el SAM, pero que da lugar a una respuesta secretora amplificada y de larga duración (Godoy et al., 2018). Tal respuesta afecta a la regulación de la CPF, pero refuerza la función de la amígdala, creando así un “círculo vicioso”. A su vez la amígdala tiende a la respuesta motora habitual en lugar de promover una conducta motora de navegación en el entorno espacial del individuo, más flexible y adaptada (Elliott y Packard, 2008; Arnsten, 2009).

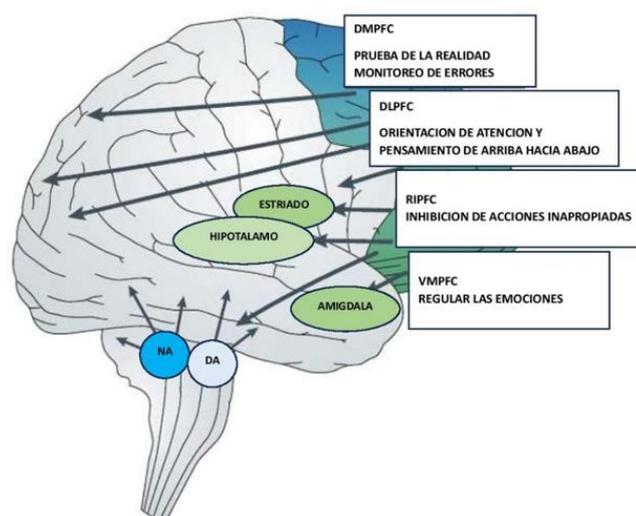
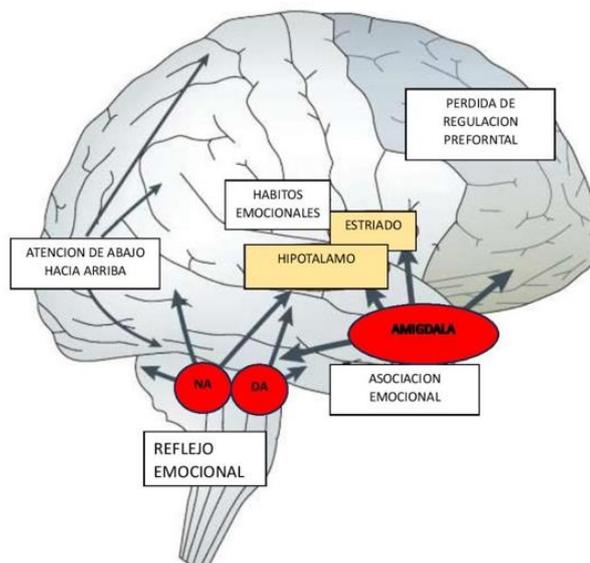


Figura N° 2a. Regulación Prefrontal durante condiciones de alerta y sin estrés



**Figura N° 2b.** Control de la amígdala durante condiciones de estrés.

Adaptado de Stress signaling pathways that impair prefrontal cortex structure and function, por Arnsten AFT, 2009. Nat Rev Neurosciences 10: 410-422. <https://www.nature.com/articles/nrn2648>

Así entonces, niveles elevados de catecolaminas, como los que se producen durante el estrés, refuerzan el condicionamiento del miedo mediado por la amígdala, actuando como un “sistema de alarma”, en la atención, la excitación y las respuestas, y la activación crónica del *locus coeruleus* puede tener un papel potencial en el desarrollo de conductas patológicas relacionadas con el estrés (Godoy et al., 2018). El estrés deteriora las capacidades de orden predominante por la CPF, como la memoria de trabajo y la regulación de la atención. Depende esta última de un control “descendente” ordenado por la CPF, basado en lo que es más importante o relevante para la resolución de una determinada actividad, respecto a un control “ascendente” por parte de la corteza sensorial, en las que el estímulo más relevante (por ejemplo, un color brillante, un sonido ruidoso o un objeto en movimiento) capta la atención (Arnsten, 2009). Ello hace que en situaciones de estrés, la orquestación de los patrones de respuesta del cerebro pase de la regulación lenta y planificada de la CPF a las respuestas emocionales rápidas y automáticas de la amígdala y las estructuras subcorticales relacionadas, que forman el denominado cerebro primitivo (Arnsten, 2009; Cólica, 2021).

De esta manera, las señales sensoriales procedentes del interior del cuerpo y del entorno dan forma a las respuestas conductuales, emocionales y fisiológicas. Esta retroalimentación interoceptiva tiene un poderoso impacto en la motivación y el aprendizaje emocional, y permite la anticipación y respuestas adaptativas a las distintas situaciones en las etapas tempranas de la vida (Blumberg et al., 2010). A pesar de la importancia de los circuitos interoceptivos y emocionales tanto en estados de salud como en las diversas circunstancias del desarrollo, las experiencias tempranas configuran estos circuitos, y la relación madre-lactante se concibe fundamentalmente como una relación equilibrada de regulación homeostática. Los cuidadores significativos regulan intensamente el comportamiento y la fisiología en la infancia,

disminuyendo la actividad de la amígdala y la reactividad al estrés mediante la progresiva intervención de la corteza prefrontal (Perry et al., 2017). Las interacciones saludables entre un infante y su madre (o cuidador significativo) son fundamentales para el crecimiento y desarrollo armónico. Del mismo modo, las interacciones perturbadoras pueden alterar las funciones fisiológicas y conductuales de los infantes, al desequilibrarse la formación de los circuitos límbico-autonómicos centrales que son asiento de la interpretación interoceptiva y la expresión afectiva (Camacho-Cruz et al., 2021; Copeland et al., 2022; Gagliardi, 2024).

Los tipos de apego afectivos inseguros y ambivalentes, se manifestarán por respuestas fisiológicas inadecuadas a estímulos interoceptivos y exteroceptivos (Blumberg et al., 2010). Varias investigaciones mostraron que niños criados en orfanatos con interacciones afectivas de baja calidad con sus cuidadores podían aun reactivar el eje HPA y el sistema nervioso parasimpático, pero solo si habían ingresado a estas instituciones de acogida antes de los dos años, lo que sugiere que en los dos primeros años de vida la activación de los circuitos de estrés se modulan equilibradamente por la relación madre-lactante (Perry et al., 2017). Por el contrario, el estrés de los progenitores y las prácticas de crianza inadecuadas se asocian con perturbaciones durante la infancia (Darbeda et al., 2018). Investigaciones sobre la neurobiología del apego infantil están revelando que el cerebro infantil tiene la asombrosa capacidad para aprender sobre el mundo mientras promueve el apego a un cuidador significativo. Este sesgo favorable del apego tiene beneficios inmediatos cuando se trata de cuidadores sensibles en sincronía con su bebé, pero también tiene consecuencias negativas duraderas si no es así, lo que denota la trascendencia del papel del cuidador para ayudar beneficiosamente a la modulación del cerebro infantil en continuo desarrollo, influyendo en los sistemas sensorio-neuro-endocrino del bebé (Perry et al., 2017). Estudios previos en niños pequeños sugieren que los cuidadores significativos con mayor capacidad de respuesta son más propensos a desarrollar relaciones positivas con sus hijos y facilitar la adquisición de comportamientos adaptativos dentro del entorno de crianza (Bradley et al., 1995; Warren et al., 2017). Ahora se entiende mejor de qué manera el código genético influye sobre la formación de las sinapsis, y como la experiencia que provienen de las vías sensoriales del propio cuerpo tienen una influencia significativa en el desarrollo de la sinaptogénesis, al establecer vías biológicas que generan nuevos modelados en los sistemas sensorio-neuro-endocrinos en desarrollo (Altman y Mills, 1990; Rinaldi y Howe, 2012). En conclusión, y como era de esperar, las prácticas de crianza materna influyen muchísimo en la salud a lo largo de la vida de ese infante, en su aprendizaje, capacidad adaptativa y sus conductas futuras de comportamiento (Copeland et al., 2022; Gagliardi, 2024).

## Discusión

Hay creciente interés en cómo las vías del cerebro afectan la salud física y mental en la infancia y es un aspecto importante en la creciente comprensión sobre cómo la experiencia en la vida temprana, incluso en el período dentro del útero, afectan el desarrollo del infante. Como se mencionó, en la comprensión biológica de este proceso se encuentra una asociación entre las prácticas de crianza y la sensibilidad materna durante la infancia y la conectividad funcional local en la CPF (Copeland et al., 2022). Estudios de neuroimágenes han contribuido a entender más sobre el comportamiento adaptativo, que incluyen una amplia gama de constructos relevantes como el funcionamiento ejecutivo, la inhibición del comportamiento, las habilidades socioemocionales y las habilidades pre- académicas (Gaitán Gómenz y Aristizábal Hoyos, 2016; Zheng et al., 2021). Las funciones adaptativas son uno de los aspectos de un sistema de

autorregulación más complejo (descrito en los párrafos anteriores) que consiste en múltiples componentes dispuestos a lo largo de un continuo desde la práctica hasta la adquisición de habilidades por compromisos volitivos y activos de la atención y la emoción hacia acciones dirigidas a un determinado objetivo (Blair y Raver, 2014). Estos hallazgos sugieren la necesidad de comprender las influencias de factores ambientales sociales relacionados con las interacciones entre padres e hijos que pueden ser modificados, lo que podría tener beneficios importantes para el diseño de intervenciones dedicadas a mejorar el comportamiento adaptativo (Zheng et al., 2021; Mingo Ranea, 2022). Por lo expuesto es necesario tomar mayor consciencia de las diversas barreras que traban la instauración de programas de calidad con influencia en el desarrollo infantil a edades tempranas, como ser: la falta de comprensión (pública, privada y a nivel profesional), compromiso insuficiente por parte del Estado en el cuidado de la niñez, incluyendo retaceos económicos erróneos que llevan a que haya escasos fondos destinados al cuidado de los niños. Con la evidencia existente, que se ha tratado de resumir en este artículo, no hay dudas de que la inversión destinada a apoyar el saludable desarrollo infantil a edades tempranas proporcionará un mayor retorno a la sociedad que las inversiones en muchos otros proyectos (Heckman, 2006). El armónico desarrollo del niño a edades tempranas afectan, a futuro, su educación, la salud física, mental y la calidad de una sociedad (el capital social) (Heckman, 2000). La inversión en el desarrollo de las infancias a edades tempranas es un pivote para el desarrollo y mantenimiento de las sociedades democráticas, como para también el crecimiento económico. Sin una inversión en el desarrollo de la niñez a edades tempranas se aumentan los riesgos de padecer problemas de salud físicos y mentales en la adultez no solo del individuo, sino también de la sociedad de la cual forma parte (Carneiro et al., 2003).

## Conclusión

La infancia representa un período altamente sensible en el desarrollo del cerebro y, más específicamente, en el desarrollo de la CPF, consistente con la investigación conductual que muestra que la interacción madre-hijo juega un papel clave en el desarrollo psicosocial en la niñez (Perry et al., 2017). Las conductas adaptativas emergen de la actividad en los sistemas neuronales de nivel inferior como el estado de alerta asociados con la atención, la emoción y las respuestas fisiológicas a la estimulación del entorno (Zheng et al., 2021). Múltiples estudios han demostrado que la capacidad de respuesta materna y los comportamientos que favorecen el crecimiento y desarrollo (por ejemplo, el apego seguro, los cuidados básicos y los entornos enriquecidos de experiencias positivas que estimulan el aprendizaje) promueven las habilidades de adaptación en infantes muy pequeños y también, luego, en las infancias con desafíos en el desarrollo (Altman y Mills, 1990; Warren et al., 2017; Zheng et al., 2021). El comportamiento adaptativo puede servir como un indicador relevante de cómo se auto moldea el infante dentro de contextos que influyen en el desarrollo y así proporcionar información importante para conceptualizar el perfil individual de riesgo y resiliencia de un niño en su entorno específico para apoyar medidas de prevención sistemáticas y acordadas a través de programas eficientes, que logren acortar la brecha de posibilidades en las infancias con desafíos en el neurodesarrollo (Bowlby, 1982; Zheng et al., 2021). Es esperanzador que, a mediano plazo, la valoración de esta propuesta favorezca las probabilidades de promover un desarrollo armónico y de mayor bienestar en las infancias a fin de que los padres (cuidadores significantes) tengan más evidencias para establecer qué es lo mejor para sus hijos y sus comunidades estarán más dispuestas a proporcionar y ayudar con esos cuidados.

## Bibliografía

- Alexander, R. M. y Reynolds, M. R. (2020). Intelligence and Adaptive Behavior: A Meta-Analysis. *School Psychology Review*, 49(2), 85–110. <https://doi.org/10.1080/2372966X.2020.1717374>
- Altman, J. S. y Mills, B. C. (1990). Caregiver behaviours and adaptive behavior development of very young children in home care and daycare. *Early Child Development and Care*, 62, 87–96. <https://doi.org/10.1080/0300443900620106>
- Arnsten A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(6), 410–422. <https://doi.org/10.1038/nrn2648>
- Blair, C. y Raver, C. C. (2014). Closing the achievement gap through modification of neurocognitive and neuroendocrine function: results from a cluster randomized controlled trial of an innovative approach to the education of children in kindergarten. *PloS one*, 9(11), e112393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112393>
- Blumberg, M. S., Freeman, J. H. y Robinson, S. R. (2010). *Oxford Handbook of Developmental Behavioral Neuroscience*. Oxford University Press <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195314731.001.0001>.
- 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>.
- Bowlby, J. (1977). The Making and Breaking of Affectional Bonds: I. Aetiology and Psychopathology in the Light of Attachment Theory. *British Journal of Psychiatry*, 130(3), 201–210. <https://doi.org/10.1192/bjp.130.3.201>
- Bowlby J. (1982). Attachment and loss: retrospect and prospect. *The American journal of orthopsychiatry*, 52(4), 664–678. <https://doi.org/10.1111/j.1939-0025.1982.tb01456.x>.
- Bradley, R. H., Whiteside, L., Mundfrom, D. J., Blevins-Knabe, B., Casey, P. H., Caldwell, B. M., Kelleher, K. H., Pope, S. y Barrett, K. (1995). Home environment and adaptive social behavior among premature, low birth weight children: alternative models of environmental action. *Journal of pediatric psychology*, 20(3), 347–362. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/20.3.347>
- Camacho-Cruz J, Castañeda-Gutiérrez LD, Serna-Ramírez AJ, Garavito-Acuña AM, Gordillo-Guerrero NA, Rodríguez-Muñoz KV, Espitia-Esquivel DL, Cedano-Nova AL, Martínez-Valero S, Méndez-Benítez LA, Nieto-Aldana JN, Rodríguez-Martínez MA. (2021). Apego infantil: implicaciones clínicas, neurobiológicas y genéticas. *Pediatría*, 54(4), 135–145. <https://doi.org/10.14295/rp.v54i4.335>
- Carneiro, P., Cunha, F., y Heckman, J. J. (2003). Interpreting the evidence of family influence on child development. The economics of early childhood development: lessons for economic Policy. [https://www.researchgate.net/profile/James-Heckman-2/publication/246514464\\_Interpreting\\_the\\_Evidence\\_of\\_Family\\_Influence\\_on\\_Child\\_Development/links/546b9d680cf2f5eb18092280/Interpreting-the-Evidence-of-Family-Influence-on-Child-Development.pdf](https://www.researchgate.net/profile/James-Heckman-2/publication/246514464_Interpreting_the_Evidence_of_Family_Influence_on_Child_Development/links/546b9d680cf2f5eb18092280/Interpreting-the-Evidence-of-Family-Influence-on-Child-Development.pdf)
- Cólica, P. R. (2021). Conductas emocionales y estrés. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 12–17. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36036>
- Copeland, A., Korja, R., Nolvi, S., Rajasilta, O., Pulli, E. P., Kumpulainen, V., Silver, E., Saukko, E., Hakanen, H., Holmberg, E., Kataja, E. L., Häkkinen, S., Parkkola, R., Lähdesmäki, T., Karlsson, L., Karlsson, H. y Tuulari, J. J. (2022). Maternal sensitivity at the age of 8 months

- associates with local connectivity of the medial prefrontal cortex in children at 5 years of age. *Frontiers in neuroscience*, 16, 920995. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.920995>.
- Darbeda, S., Falissard, B., Orri, M., Barry, C., Melchior, M., Chauvin, P. y Vandentorren, S. (2018). Adaptive Behavior of Sheltered Homeless Children in the French ENFAMS Survey. *American journal of public health*, 108(4), 503–510. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.304255>.
- Elliott, A. E. y Packard, M. G. (2008). Intra-amygdala anxiogenic drug infusion prior to retrieval biases rats towards the use of habit memory. *Neurobiology of learning and memory*, 90(4), 616–623. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.06.012>.
- Fuster, J. M., (1989). *The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe*. (2da. ed.) New York: Raven Press.
- Gagliardi, M. (2024). The role of developmental caregiving programming in modulating our affiliation tendency and the vulnerability to social anxiety and eating disorders. *Frontiers in psychology*, 14, 1259415. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1259415>.
- Gaitán Gómez, O. L. y Aristizábal Hoyos, G. P. (2016) Corteza prefrontal: sustrato de las funciones mentales superiores. *Revista CuidArte*, 5(9), 45-66. <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N. y de Lima Umeoka, E. H. (2018). A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 12, 127. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>.
- Heckman, J. J. (2000). Policies to foster human capital. *Research in economics*, 54(1), 3-56. <https://doi.org/10.1006/reec.1999.0225>.
- Heckman J. J. (2006). Skill formation and the economics of investing in disadvantaged children. *Science (New York, N.Y.)*, 312(5782), 1900–1902. <https://doi.org/10.1126/science.1128898>.
- Hyde, L. W., Gard, A. M., Tomlinson, R. C., Burt, S. A., Mitchell, C. y Monk, C. S. (2020). An ecological approach to understanding the developing brain: Examples linking poverty, parenting, neighborhoods, and the brain. *The American psychologist*, 75(9), 1245–1259. <https://doi.org/10.1037/amp0000741>.
- Kolb, B. y Gibb, R. (2011). Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, 20(4), 265–276.
- Miller, E. K. y Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 24, 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Mingo Ranea, M. L. (2022). Experiencias sensoriales tempranas y neurodesarrollo psiconeuroendocrino-inmunológico. *Pinelatinoamericana*, 2(1), 5–16. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/36948>.
- Naveed, S., Saboor, S. y Zeshan, M. (2020). An Overview of Attachment Patterns: Psychology, Neurobiology, and Clinical Implications. *Journal of psychosocial nursing and mental health services*, 58(8), 18–22. <https://doi.org/10.3928/02793695-20200717-01>
- Oorschanski, 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>.
- Perry, R. E., Blair, C. y Sullivan, R. M. (2017). Neurobiology of infant attachment: attachment despite adversity and parental programming of emotionality. *Current opinion in psychology*, 17, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.04.022>.

Rinaldi, C. M. y Howe, N. (2012). Mothers' and fathers' parenting styles and associations with toddlers' externalizing, internalizing, and adaptive behaviors. *Early Childhood Research Quarterly*, 27(2), 266-273. <https://doi.org/10.1016/j.ecresq.2011.08.001>.

Schallock, R. L., Luckasson, R., y Tassé, M. J. (2021). *Discapacidad intelectual: definición, diagnóstico, clasificación y sistemas de apoyo*. (12. ed.) Hogrefe: Asociación Americana sobre Discapacidades Intelectuales y del Desarrollo.

Sun, K., Li, Y., Zhai, Z., Yin, H., Liang, S., Zhai, F., Cui, Y. y Zhang, G. (2024). Effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation and exploration of brain network mechanisms in children with high-functioning autism spectrum disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Frontiers in psychiatry*, 15, 1337101. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1337101>.

Tirapu Ustárroz J., García Molina A., Luna Lario P., Verdejo García A., Ríos Lago M. (2012). Corteza prefrontal, funciones ejecutivas y regulación de la conducta. En J. Tirapu Ustárroz, A. García Molina, M. Ríos Lago y A. Ardila Ardila. (Coord.) *Neuropsicología de la corteza prefrontal, las funciones ejecutivas y regulación de la conducta*. (pp. 87-120). Viguera.

Tomás, B. (2021). Estrategias para favorecer el proceso de enseñanzas-aprendizaje en niños con trastornos del neurodesarrollo desde el Modelo Sentido's. Integrando estrategias de integración sensorial, análisis conductual aplicado y la psiconeuroinmunoendocrinología clínica como principal medicina del estrés. En R. Monroy (Coord.) *Manual práctico de educación para docentes* (pp. 397-443). Psylicom Ediciones

Warren, S. F., Brady, N., Fleming, K. K., y Hahn, L. J. (2017). The Longitudinal Effects of Parenting on Adaptive Behavior in Children with Fragile X Syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*, 47(3), 768-784. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2999-7>.

Zheng, S., LeWinn, K., Ceja, T., Hanna-Attisha, M., O'Connell, L. y Bishop, S. (2021). Adaptive Behavior as an Alternative Outcome to Intelligence Quotient in Studies of Children at Risk: A Study of Preschool-Aged Children in Flint, MI, USA. *Frontiers in psychology*, 12,

692330.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.692330>.

#### Originalidad:

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

#### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de su autora.

#### Conflicto de interés:

Ninguno

#### Fuentes de apoyo:

El presente trabajo no contó con fuentes de financiación.

#### Cesión de derechos:

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

#### 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.

## Disfunción tiroidea: aspectos médicos, neurológicos, neuropsicológicos, psicopatológicos y psiquiátricos

*Disfunção tireoidiana: aspectos médicos, neurológicos, neuropsicológica, psicopatológica e psiquiátrica*

*Thyroid dysfunction: medical, neurological, neuropsychological, psychopathological and psychiatric aspects*

*Jorge O Dopazo<sup>1</sup>, Flavio Baresi<sup>2</sup>.*

### Resumen:

Se revisa con criterio estadístico una muestra de pacientes, niños y jóvenes, con discapacidad mental y registros de disfunción tiroidea. Son analizados y correlacionados signos y síntomas clínicos de las diversas formas de disfunción tiroidea (hipotiroidismo e hipertiroidismo). Se tienen en cuenta los parámetros clínicos, de laboratorio y otros procedimientos para precisar el diagnóstico precoz y su tratamiento temprano. De los resultados obtenidos se extraen conclusiones y recomendaciones en el marco de la bibliografía sobre la temática.

**Palabras Claves:** neurología; psicopatología; disfunción tiroidea; hipotiroidismo; hipertiroidismo.

### Resumo:

Uma amostra de pacientes, crianças e jovens, com deficiência mental e registros de disfunção tireoidiana é revisada com critérios estatísticos. Sinais e sintomas clínicos das diversas formas de disfunção tireoidiana (hipotireoidismo e hipertireoidismo) são analisados e correlacionados. Parâmetros clínicos, laboratoriais e outros procedimentos são levados em consideração para especificar o diagnóstico e o tratamento precoce. Conclusões e recomendações são extraídas dos resultados obtidos no âmbito da bibliografia sobre o tema.

**Palabras chave:** neurología; psicopatología; disfunción da tireoide; hipotireoidismo; hipertireoidismo.

### Abstract:

A sample of patients, formed by children and young people, with mental disabilities and records of thyroid dysfunction is reviewed with statistical criteria. Clinical signs and symptoms of the various forms of thyroid dysfunction (hypothyroidism and hyperthyroidism) are analyzed and correlated. Clinical, laboratory and other procedures parameters are taken into account to specify early diagnosis and treatment. Conclusions and recommendations are drawn from the results obtained within the framework of the bibliography on the subject.

**Keywords:** neurology; psychopathology; thyroid dysfunction; hypothyroidism; hyperthyroidism.

- 1- Instituto Municipal de Rehabilitación de Vicente López. Escuela Especial, Provincia de Buenos Aires. Especialista en Psiquiatría, Profesor de Neurología en ISPEE, Argentina. Correo de contacto: [drjordop@gmail.com](mailto:drjordop@gmail.com).
- 2- Instituto Municipal de Rehabilitación de Vicente López, Provincia de Buenos Aires. Especialista en Neurología, Docente ad honorem de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina Correo de contacto: [baresiflavio@gmail.com](mailto:baresiflavio@gmail.com).

**Fecha de Recepción:** 2024-02-11 **Aceptado:** 2024-07-08

**ARK:** <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s27968677/dicb559hk>



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

© 2024 Pinelatinoamericana

## Introducción

La hipófisis se encuentra en la base del encéfalo, produce el factor estimulante de liberación de las hormonas tiroideas, la TSH, la cual regula la producción y liberación de T3 y T4 por la glándula tiroidea. Para elaborar las hormonas tiroideas, son necesarios componentes que ingresan por los alimentos, como tirosina, zinc, hierro, vitamina D, selenio e yodo (Warlofsky, 1998). Las hormonas tiroideas tienen una función reguladora en la mielinización del sistema nervioso, el crecimiento y el funcionamiento metabólico basal de las diversas células y tejidos.

En la población general, el hipotiroidismo de cualquier etiología, tiene una frecuencia reportada de 1 a 3% y afecta a las mujeres más que a los hombres, con una edad promedio de diagnóstico de 57 años (Jameson et al., 1998).

El hipotiroidismo congénito se detecta en 1/2000 a 1/4000 de los nacimientos y es una causa endocrinológica importante de retraso mental. En los Estados Unidos de Norteamérica 65% de los casos está relacionados con agenesia o hipogenesia de la glándula tiroidea, 25% a tejido tiroideo ectópico y 10% a defectos en la síntesis de hormonas tiroideas (Wyngaarden y Smith, 1985). En niños y jóvenes, la frecuencia de hipotiroidismo es de 1% y los trastornos inmunológicos asociados (tiroiditis) parecen ser la causa principal (Sociedad Argentina de Pediatría, 2021).

El hipertiroidismo congénito es considerado una condición rara relacionada con una madre portadora de enfermedad de Graves o con mutaciones en los receptores de TSH en la glándula tiroidea (Doubleday y Sippel, 2020; Léger et al., 2022). En los adultos, la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y el adenoma tiroideo tóxico son las causas más comunes de esta condición. Por otra parte, la frecuencia reportada de hipertiroidismo de diversas causas es del 1%.

Se considera que hay una condición de hipotiroidismo cuando hay actividad tiroidea hormonal insuficiente debido a deficiencia en producción o secreción (hipotalámica o glandular) y/o resistencia tisular a las hormonas tiroideas. Sus variantes más frecuentes son:

- Con bajos niveles en sangre de TSH y de T3/T4, como sucede en el hipotiroidismo diencefálico, central o secundario.
- Con niveles elevados de TSH en sangre, pero bajos de T3/T4 que se encuentran en los casos de hipotiroidismo glandular, periférico o primario
- Con niveles persistentemente elevados de TSH y con valores normales de T3 y T4, considerados situaciones de hipotiroidismo subclínico

El hipertiroidismo, en cambio, sucede cuando la actividad tiroidea hormonal es excesiva debido a elevada producción, o por secreción (hipotalámica o glandular) desequilibrada. Las formas clínicas más frecuentes son:

- Con niveles elevados de TSH y de T3/T4 en sangre, que se observan en el hipertiroidismo diencefálico, central o secundario

- Con niveles bajos de TSH pero con valores elevados de T3/T4 como se observa en el hipertiroidismo glandular, periférico o primario

En el marco de los aspectos básicos introducidos, el objetivo de este artículo es:

1. Registrar la frecuencia estadística de la disfunción tiroidea en una muestra de niños y jóvenes con trastornos del desarrollo y/o trastornos de conducta.
2. Identificar posibles relaciones entre las manifestaciones neuropsiquiátricas y los perfiles de disfunción tiroidea delineados en la introducción.
3. Revisar el conocimiento sobre la influencia de la disfunción tiroidea sobre la función mental y neurológica en los seres humanos en el marco de la bibliografía pertinente.

## Material y Métodos

Se revisaron los registros de una muestra de 455 niños y jóvenes (3 a 18 años de edad) con discapacidad mental extraída de un Nosocomio Público de la localidad de Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Se seleccionaron los pacientes con perfiles bioquímicos de disfunción tiroidea, realizándose un análisis de la información médica disponible, prestando particular atención a los síntomas, signos, estudios neuropsicológicos, estudios de imagen cerebral y patrones bioquímicos.

Se respetó el protocolo de Helsinki y las autoridades del Nosocomio avalaron el estudio. Los autores manifiestan no tener conflictos de interés con la industria farmacéutica.

## Resultados

Sobre un total de 455 registros, se identificaron 48 pacientes con patrones de disfunción tiroidea (10,32%) (Tabla 1 Grafico 1). La edad promedio de los casos fue 11 años (SD 4 años). De ellos, 37 casos fueron varones (77%) y 11 mujeres (23%) (Tabla 2 Gráfico 2). 37 casos (77%) mostraron un patrón bioquímico de hipotiroidismo (Tabla 3 y Tabla 4). 11 casos (23%) tenían un patrón bioquímico de hipertiroidismo (Tabla 3 y Tabla 4).

**Tabla N° 1: Número de casos con disfunción tiroidea**

Cantidad total de casos revisados	Cantidad de casos con patrones de disfunción tiroidea
455	48
(100%)	(10%)

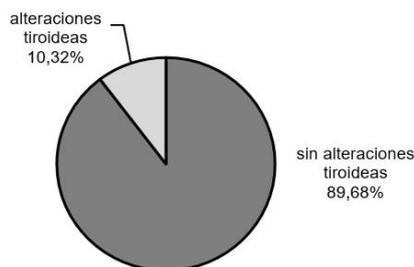


Gráfico N°1. Frecuencia de casos con alteraciones tiroideas

Tabla N° 2: Varones y mujeres con disfunción tiroidea

Varones con disfunción tiroidea	Mujeres con disfunción tiroidea
37	11
77%	23%



Gráfico N°2. Porcentajes de varones y mujeres con disfunción tiroidea

Tabla N° 3: Número de casos con hipotiroidismo o hipertiroidismo

Casos con patrones bioquímicos de hipotiroidismo	Casos con patrones bioquímicos de hipertiroidismo
37	11
77%	23%

Tabla N° 4 Perfiles bioquímicos

Perfil bioquímico	Casos	Casos
Hipotiroidismo di encéfalo-hipotalámico	2	
Hipotiroidismo glandular	35	
TSH, T3 y T4 elevadas		1
TSH y T3 elevadas		1
T3 elevada o en límite superior		6
T4 elevada		1
T3 y T4 elevadas		2

Dentro de los casos con hipotiroidismo, 2 tenían un patrón central y 35 un patrón periférico (Tabla 4). En cambio, en el grupo de casos con hipertiroidismo, 2 presentaban un patrón central y 9 un patrón periférico (Tabla 4).

En la mayor parte de los casos, tanto hipo como hipertiroideos, había más de una condición neurológica y/ o psiquiátrica. Así, el hipotiroidismo estuvo asociado a discapacidad mental (DSM 5 F70/ F71, R41.83)<sup>1</sup> (American Psychiatric Association [APA], 2014) y trastornos del aprendizaje (DSM 5 F 81) (APA, 2014).

Entre los pacientes con hipotiroidismo, 35 de ellos (95%), presentaban un patrón de hipotiroidismo glandular y 2 (5%) un patrón diencefálo-hipotalámico. Entre los 37 casos con hipotiroidismo, 10 no tenían estudios de diagnóstico por imágenes encefálicas, 16 tenían signos de anormalidad cerebral y 11 no presentaban alteraciones estructurales.

En los pacientes con hipertiroidismo, la condición estuvo relacionada con Trastorno Generalizado del Desarrollo (TGD) no especifico (DSM 5 F84.9) (APA, 2014), con trastornos del control de impulsos (DSM 5 F91.9) (APA, 2014) y trastorno por déficit de atención de tipo hiperactivo-impulsivo (DSM 5 F 90.1) (APA, 2014). El 55% de estos pacientes tenía valores elevados de T3 y el 18% valores elevados de T3 y T4. Las alteraciones de los patrones diencefálicos se registraron en 18% de los casos y con T4 elevada en el 9%. (Tabla 4). De los 11 pacientes con hipertiroidismo, 6 de ellos no tenían estudios de diagnóstico por imágenes cerebrales, 3 casos mostraron imágenes de lóbulos temporales dismórficos, uno presentaba asimetrías de las astas ventriculares y solo uno, tenía lóbulos fronto-temporales dismórficos.

## Discusión

La hiperactividad cerebral puede relacionarse con hiperactividad del eje tiroideo (Han et al., 2020). Asimismo, la hipoactividad del cerebro puede estar asociada a hipoactividad del mismo eje neuroendocrinológico (Amr, 2018). En el primer caso, los valores de TSH (y de T3 y/o T4) deben estar elevados; en el segundo, reducidos.

A su vez, los niveles elevados o bajos de las hormonas tiroideas en estas condiciones, pueden afectar la morfología y/o el funcionamiento cerebral, aumentando o reduciendo, respectivamente, su actividad (Aydin et al., 2004; Pilhatsch et al., 2011; Manto y Hampe, 2018; Calzà et al., 2018; Liu y Brent, 2021; Pagnin et al., 2021; Jurado Flores et al., 2022; Valcárcel-Hernández et al., 2022; Schneider et al., 2023; Liu et al., 2024).

Por su parte, a nivel de la glándula tiroides, el exceso o déficit en la producción de T3 y/o T4, así como alteraciones en los receptores celulares, pueden per se, tener las mismas consecuencias. En estos casos, por mecanismos de retroalimentación, los valores de TSH están reducidos si hay hipertiroidismo periférico y elevados, si hay hipotiroidismo.

El hipertiroidismo se relaciona con un aumento del metabolismo basal, epilepsia, hiperactividad, fatigabilidad, trastornos psicóticos, temblores, pérdida de peso, taquicardia, hipertensión arterial y disgrafía.

La hipercolesterolemia, se asocia frecuentemente al hipotiroidismo glandular (pero no al diencefálico) y la respuesta a la insulina es más pobre. Respecto a parámetros sanguíneos, el

<sup>1</sup> TGD no especificado DSM 5= trastorno generalizado del desarrollo no especificado.

DSM 5 alude a *Diagnostic Statistical Mental Disorders version 5*, una de las Convenciones Internacionales de Diagnóstico, cuyo código es útil para la estadísticas nacionales o internacionales de gobiernos, obras sociales, otras. F 84.9 significa un cuadro que está descrito como característico del trastorno generalizado del desarrollo no especificado

recuento de eritrocitos y los niveles de colesterol, pueden aparecer disminuidos, y puede existir hiperbilirrubinemia e hipercalcemia (Tabla 5).

**Tabla N°5: Perfil bioquímico del hipertiroidismo**

TSH alta con niveles altos de T4/T3 en sangre (hipertiroidismo diencefálico) o TSH baja con niveles altos de T4/T3 en sangre (hipertiroidismo glandular)  
Se puede encontrar hipercolesterolemia en pruebas generales de laboratorio.

En los pacientes hipertiroides de esta muestra se registraron lentitud en el desarrollo motor, disfasia, cefalea, disestesias entre otros síntomas y signos motores. Además, en el campo psiquiátrico, los pacientes hipertiroides mostraron TGD no especificado (DSM 5 F84.9) (APA, 2014), trastorno en el control de impulsos (DSM 5 F91.9) (APA, 2014) y trastorno por déficit de atención de tipo hiperactivo-impulsivo (DSM 5 F 90.1) (APA, 2014). En la mayoría de los casos que contaban con estudios de imagen cerebral (4 de 5), se registraron alteraciones estructurales, con compromiso en región de los lóbulos temporales.

En el hipotiroidismo, se han establecido múltiples manifestaciones clínicas y bioquímicas en diversos órganos y sistemas que se resumen en la Tabla 6.

**Tabla N°6: Datos laboratorio de la muestra con hipotiroidismo**

- TSH baja con niveles bajos de T4/T3 en sangre (hipotiroidismo diencefálico) o TSH alta con niveles bajos de T4/T3 en sangre (hipotiroidismo glandular)
- La hiper-colesterolemia resulta el hallazgo más común en el hipotiroidismo primario (glandular) y puede ser un signo bioquímico útil para controlar la evolución o el tratamiento en estos casos.
- La curva de tolerancia a la glucosa tiende a ser plana y la respuesta de la insulina es lenta.
- Hipogluceemia
- Hiponatremia
- TGO y TGP elevadas
- Anemia macrocítica, microcítica o normocítica debido a niveles reducidos de vitamina B12, niveles reducidos de eritropoyetina o niveles reducidos de hierro.
- Aumento de los niveles sanguíneos de CPK.

El hipotiroidismo congénito está relacionado con somnolencia e hipotonía (Guerra et al., 2019), baja estatura y bajo peso, así como desarrollo óseo anormal para la edad y tendencia a la obesidad (Sociedad Argentina de Pediatría, 2021; Léger et al., 2022). Considerando la “signo-sintomatología” del hipotiroidismo, se detalla a continuación la frecuencia porcentual de diferentes manifestaciones que aparecen a lo largo del tiempo, previamente reportada en la literatura:

Fatigabilidad, 100%  
Piel áspera y seca, 96,42%  
Apatía y lenguaje lento, 89,28% (bradipsiquia y bradilalia)  
Edema palpebral, 89,28%  
Sensación de frío y sudoración escasa, 89,28%  
Piel fría, 82,14%  
Macroglosia, 82,14%

Edema facial, 78,57%  
Pelo reseco y sin brillo, 75% (de baja implantación)  
Cardiomegalia, 67,85%  
Palidez, 67,85%  
Pérdida de memoria, 64,28% (especialmente la reciente)  
Constipación y meteorismo, 60,71%  
Aumento de peso, 60,71%  
Caída del pelo (alopecia), 57,14% (cola de las cejas)  
Voz ronca y baja, 57,14%  
Edemas periféricos, 53,57%  
Bradycardia, 53,57%  
Sintomatología epiléptica, 14%  
Deterioro auditivo, 7%  
Aumento de [CPK](#), 9%

En los pacientes hipotiroideos no son infrecuentes las perturbaciones motoras, existiendo registros de ataxia, escritura temblorosa y disgrafia (Cleland y Newman, 2002; Foglia, 2008; Manto y Hampe, 2018; Schneider et al., 2023) neuropatías y miopatías (Gutch et al., 2017), condiciones que pueden mejorar con tratamiento hormonal sustitutivo.

A nivel psiquiátrico, el hipotiroidismo se ha relacionado con síntomas depresivos, trastornos de atención, desórdenes de memorización (memoria a largo plazo), ondas P300 con latencias anormales en potenciales evocados y actividad alfa anormal en electroencefalograma. No es infrecuente observar irritabilidad, agitación y conductas impulsivas. Con menor frecuencia, se han registrado alucinaciones, psicosis y delirios (Zanin, 2011; Samuels, 2014).

Weiss y col. (1993) han señalado que la prevalencia de disfunción tiroidea en los pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) (DSM 5 F 90.2) (APA, 2014) es más frecuente respecto a la población en general (5% vs 1%); sin embargo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad puede no estar asociado con la forma a predominio desatentivo (disproscética) (DSM 5 F 90.0) (Dopazo, 2013; APA, 2014). Por otro lado, un estudio a doble ciego con placebo controlado ha mostrado que en los niños con ADHD, particularmente, con la forma hiperquinética, y con resistencia a las hormonas tiroideas, la hiperactividad y la impulsividad pueden ser tratadas con dosis consideradas supra fisiológicas de T3, efecto beneficioso que no se registró en niños sin resistencia a las hormonas (Weiss et al., 1997).

Desde un enfoque neuropsicológico, el hipotiroidismo ha sido relacionado con una lentitud en la fluencia verbal, una lentitud en el desarrollo de las habilidades viso-espaciales, deficiencias atencionales y trastornos del aprendizaje que generan lentitud en las respuestas intelectuales, afectando el resultado global de las pruebas de inteligencia, con bajos cocientes intelectuales.

Desde un punto de vista psicopatológico, es posible especular sobre la relación entre el estrés y la función tiroidea, pero para que el primero sea un desencadenante, se necesita la coexistencia de un perfil de personalidad con ansiedad o depresión que se transforme en un equivalente afectivo coincidente con pobre verbalización (el término alexitimia significa una gran dificultad para expresar sentimientos). La frecuente sensación de cansancio propia del hipotiroidismo, puede ser también un equivalente afectivo de ansiedad o depresión, o un

equivalente de sentimientos agresivos inhibidos en las interacciones diarias. Así, la fatiga aparece como un síntoma psicossomático resultante de emociones reprimidas, mantenidas en silencio.

La situación estresante puede estar relacionada con un conflicto vincular o con el medio en el que el paciente vive. En la personalidad predispuesta de algunos pacientes existe una falta de organización interna o de anticipación de eventos futuros que le permitiesen enfrentar o resolver los desafíos de la vida diaria. Los sentimientos de miedo se encuentran en relación con reacciones infantiles de dependencia *versus* independencia/autonomía (Chiozza, 1997). Estos equivalentes afectivos parecen estar relacionados con perturbaciones el eje córtico-limbo-hipotálamo-tiroideo (Boullosa, 2002).

La recomendación terapéutica es facilitar la catarsis y el dialogo sobre los sentimientos percibidos, con la supervisión de terapeutas. En este marco, los grupos pueden brindar interacción con otras personas con la posibilidad de aprender de ellas (Goleman y Gurin, 1993). Desde un punto de vista psicoanalítico, este tipo de problemas estaría modelado en la etapa pre-genital y los síntomas psicossomáticos no deben ser confundidos con conversiones somáticas (Fenichel, 1971).

En la presente muestra, la lentitud en el desarrollo psicomotriz, el bajo rendimiento intelectual (retraso mental), las manifestaciones motoras y los trastornos de atención y conducta fueron registrados en los pacientes con hipotiroidismo. Resultó frecuente la co-ocurrencia de dismorfia cerebral en los mismos.

## Conclusiones

La frecuencia de disfunción tiroidea en esta muestra fue 10, 32 %, que es más alta que la esperada para la población general y fue más frecuente en varones respecto a mujeres. El hipotiroidismo fue más frecuente que el hipertiroidismo. Tanto para los casos de hipo como hipertiroidismo, la disfunción periférica fue más frecuente que la central.

El hipotiroidismo estuvo asociado a discapacidad mental (DSM 5 F70/ F71, R41.83) (APA, 2014) y trastornos del aprendizaje (DSM 5 F 81) (APA, 2014).

El hipertiroidismo estuvo relacionado con TGD no especificado (DSM 5 F84.9) (APA, 2014), trastorno en el control de impulsos (DSM 5 F91.9) (APA, 2014) y trastorno por déficit de atención de tipo hiperactivo-impulsivo (DSM 5 F 90.1) (APA, 2014).

Respecto a los aspectos neurológicos, los trastornos motores pudieron observarse tanto en pacientes hipotiroideos como hipertiroideos.

Resulta difícil definir si las manifestaciones observadas en los casos de hiper e hipotiroidismo presentados en este estudio son causados por la disfunción tiroidea o fueron agravados por la misma. En efecto, por un lado, manifestaciones idénticas se pueden observar en pacientes sin disfunción tiroidea. Por el otro, muchos de los casos analizados presentan alteraciones encefálicas o condiciones genéticas que de por sí, sin alteraciones tiroideas, pueden asociarse a las manifestaciones descriptas. Tal vez, investigaciones bien controladas con adecuadas intervenciones farmacológicas, podrían ser de utilidad para definir si existe algún grado de participación del hiper/hipotiroidismo en las condiciones descriptas. Sin embargo, la falta de respuesta no excluiría necesariamente una relación, pues si la alteración endocrinológica tiene

prolongado tiempo de evolución, puede haber modificaciones morfo- funcionales que ya no puedan revertirse a pesar de la intervención.

## Bibliografía

- Amr, N. H. (2018). Thyroid Disorders in Subjects with Down Syndrome: An Update. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 89(1), 132–139. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i1.7120>
- American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5-TR Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. (5 ta. ed.). Médica Panamericana.
- Aydin, A., Cemeroglu, A. P. y Baklan, B. (2004). Thyroxine-induced hypermotor seizure. *Seizure*, 13(1), 61–65. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(03\)00054-2](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(03)00054-2)
- Boullosa, J. (2002). Eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-tiroideo. En: Marquez Lopez Mato, A. *Psiconeuroendocrinología: aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos*. (pp. 431-442). Editorial Polemos.
- Calzà, L., Baldassarro, V. A., Fernandez, M., Giuliani, A., Lorenzini, L. y Giardino, L. (2018). Thyroid Hormone and the White Matter of the Central Nervous System: From Development to Repair. *Vitamins and hormones*, 106, 253–281. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.04.003>.
- Chiozza, L (1997). *Del afecto a la afección*. Alianza Editorial
- Cleland, P. y Newman, P. (2002). Complicaciones neurológicas de las enfermedades sistémicas. En: F. Micheli, M. A. Nogués, J. J. Asconapé, M. M. Fernández Pardo y J. Biller. *Tratado de neurología clínica*. Editorial Médica Panamericana.
- Dopazo, J. O. (2013) *Trastorno por déficit de atención con/sin Hiperactividad. Un enfoque interdisciplinario*. Ed Akadia.
- Doubleday, A. R. y Sippel, R. S. (2020). Hyperthyroidism. *Gland surgery*, 9(1), 124–135. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.11.01>.
- Fenichel, O. (1971) *Teoría psicoanalítica de las neurosis*. (4ta. Ed.). Paidós.
- Foglia, P. J. (2008) *Signos de enfermedad en la escritura: grafopatología*. Ediciones La Roca.
- Goleman, D y Gurin, J. (1993). *Mind body medicine. How to Use Your Mind for Better Health*. Consumer Reports Books.
- Guerri, G., Bressan, S., Sartori, M., Costantini, A., Benedetti, S., Agostini, F., Tezzele, S., Cecchin, S., Scaramuzza, A. y Bertelli, M. (2019). Hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 90(10-S), 83–86. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i10-S.8765>
- Gutch, M., Kumar, S., Bhattacharjee, A., Agarwal, A., Singh, R. S. y Rungta, S. (2017). Unusual Manifestations Associated with Primary Hypothyroidism: Experience from A Tertiary Care Health Center. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, 32(1), 60–67. <https://doi.org/10.15605/jafes.032.01.12>
- Han, J. Y., Lee, I. G., Shin, S. y Park, J. (2020). Seizure duration may increase thyroid-stimulating hormone levels in children experiencing a seizure. *The Journal of international medical research*, 48(5), 300060519888401. <https://doi.org/10.1177/0300060519888401>
- Jameson, J. L., Mandel, S. J. y Weetma, A. P. Endocrinología de la reproducción. (1998). En T. R. Harrison y A. S. Fauci. *Harrison's principles of internal medicine*. (14th ed. Vol. 2, pp. 2283-2308). McGraw-Hill, Health Professions Division.
- Jurado-Flores, M., Warda, F. y Mooradian, A. (2022). Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *Journal of the Endocrine Society*, 6(2), bvab194. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab194>.
- Léger, J., Delcour, C. y Carel, J. C. (2022). Fetal and Neonatal Thyroid Dysfunction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 107(3), 836–846. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab747>.
- Liu, J., Yu, H., Wang, Q., Zhong, J., Yao, C., Chen, J. y Diao, L. (2024). Associations of hyperthyroidism with epilepsy: a Mendelian randomization study. *Scientific reports*, 14(1), 4733. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54933-w>.

- Liu, Y. Y. y Brent, G. A. (2021). The Role of Thyroid Hormone in Neuronal Protection. *Comprehensive Physiology*, 11(3), 2075–2095. <https://doi.org/10.1002/cphy.c200019>
- Manto, M., y Hampe, C. S. (2018). Endocrine disorders and the cerebellum: from neurodevelopmental injury to late-onset ataxia. *Handbook of clinical neurology*, 155, 353–368. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00023-8>.
- Pagnin, M., Kondos-Devic, D., Chincarini, G., Cumberland, A., Richardson, S. J. y Tolcos, M. (2021). Role of thyroid hormones in normal and abnormal central nervous system myelination in humans and rodents. *Frontiers in neuroendocrinology*, 61, 100901. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2021.100901>
- Pilhatsch, M., Marxen, M., Winter, C., Smolka, M. N. y Bauer, M. (2011). Hypothyroidism and mood disorders: integrating novel insights from brain imaging techniques. *Thyroid research*, 4 Suppl 1(Suppl 1), S3. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-4-S1-S3>
- Samuels, M. H. (2014). Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 21(5), 377–383. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000089>
- Schneider, S. A., Tschaidse, L. y Reisch, N. (2023). Thyroid Disorders and Movement Disorders-A Systematic Review. *Movement disorders clinical practice*, 10(3), 360–368. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13656>
- Sociedad Argentina de Pediatría. (2021). Alteraciones tiroideas en la infancia y la adolescencia Parte 2: hipotiroidismo. *Archivos Argentinos de Pediatría* 119(1) S8-S16.
- Valcárcel-Hernández, V., López-Espíndola, D., Guillén-Yunta, M., García-Aldea, Á., López de Toledo Soler, I., Báñez-López, S. y Guadaño-Ferraz, A. (2022). Deficient thyroid hormone transport to the brain leads to impairments in axonal caliber and oligodendroglial development. *Neurobiology of disease*, 162, 105567. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105567>
- Warlofsky, L. (1998). Diseases of the thyroid. En: T. R. Harrison y A. S. Fauci. *Harrison's principles of internal medicine*. (14th ed. Vol. 2, pp. 2021-2034). McGraw-Hill, Health Professions Division.
- Weiss, R. E., Stein, M. A. y Refetoff, S. (1997). Behavioral effects of liothyronine (L-T3) in children with attention deficit hyperactivity disorder in the presence and absence of resistance to thyroid hormone. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 7(3), 389–393. <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.389>
- Weiss, R. E., Stein, M. A., Trommer, B. y Refetoff, S. (1993). Attention-deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *The Journal of pediatrics*, 123(4), 539–545. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)80947-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80947-3)
- Wyngaarden, J. B. y Smith, Ll. H. (1985). *Cecil Tratado de Medicina Interna*. 16° Ed. Interamericana. McGraw-Hill.
- Zanin, L. A., Gil, E. R., Díaz Fajreldines, H. M. y De Bortoli M. A. (2011). Memoria de trabajo en adultos jóvenes con hipotiroidismo subclínico. *Acta Psiquiátr. Psicol. Am Lat*. 57(4): 313-318.

#### Originalidad:

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

#### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de sus autores.

#### Conflicto de interés:

Ninguno

#### Fuentes de apoyo:

El presente trabajo no contó con fuentes de financiación.

#### Cesión de derechos:

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

#### 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.

## Endocannabinoides (el cannabis endógeno), los lípidos w6 y w3 de la dieta, el estrés, la ansiedad y la depresión: ¿guardan relación entre sí?

*Endocannabinóides (cannabis endógena), lipídios dietéticos w6 e w3, estresse, ansiedade e depressão: estão relacionados entre si?*

*Endocannabinoids (endogenous cannabis), dietary lipids w6 and w3, stress, anxiety, and depression: are they related to each other?*

*Gastón Repossi<sup>1</sup>, Camila Martínez Arteaga<sup>2</sup>, Gustavo Díaz-Gerevini<sup>3</sup>, Santiago Priotto<sup>4</sup> y Aldo R. Eynard<sup>5</sup>.*

### Resumen:

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) “esenciales” específicamente los de las familias omega-6 y omega-3 deben ingerirse obligadamente a través de los alimentos. Estos lípidos son los precursores de numerosas moléculas con intensa actividad biológica denominadas en conjunto “eicosanoides” en los que se incluyen a los endocannabinoides (ECB) o cannabinoides endógenos. Este artículo revisa los componentes del sistema ECB, y sus funciones en condiciones de salud y en situaciones de estrés crónico, depresión y ansiedad, circunstancias usualmente asociadas. También se describen los efectos de la administración exógena de los AGP y la consiguiente modulación del sistema ECB, tanto a nivel clínico como experimental. Se propone que el sistema ECB podría modificarse favorablemente mediante la manipulación exógena de los AGP presentes en el organismo, a través de la elección de los alimentos. Potencialmente, esto podría facilitar la prevención y control de las alteraciones del estado de ánimo, en particular estrés, depresión, ansiedad y trastornos semejantes que afectan la salud psicoemocional.

**Palabras Claves:** ácidos grasos poliinsaturados; sistema endocannabinoide; estrés; ansiedad; depresión; salud psicoemocional.

### Resumo:

Os ácidos graxos poliinsaturados “essenciais” (PUFAs) das famílias w6 e w3 devem ser ingeridos através dos alimentos. Esses lipídios são os precursores de muitas moléculas de intensa bioatividade, chamadas coletivamente de “eicosanóides” que incluem os endocannabinóides (ECB) ou cannabinóides endógenos. Este artigo analisa os componentes do sistema ECB e as suas funções em condições de saúde e em situações de estresse crônico, depressão e ansiedade, circunstâncias habitualmente associadas. Os efeitos da administração exógena de PUFAs e a consequente modulação do sistema ECB também são descritos. Propõe-se que o sistema do ECB possa ser modificado favoravelmente pela manipulação exógena dos PUFAs presentes no corpo, através de modificações dietéticas. Isto poderia potencialmente facilitar a prevenção e gestão

de perturbaciones del humor, particularmente estresse, depresión, ansiedad e perturbaciones semejantes que afetan a salud psicoemocional.

**Palabras clave:** ácidos grasos poliinsaturados; sistema endocannabinóide; estresse; ansiedad; depresión; salud psicoemocional.

## Abstract:

The “essential” polyunsaturated fatty acids (PUFAs), specifically those of the omega-6 and omega-3 families, must be ingested through foods. These lipids are the precursors of numerous molecules with intense biological activity, collectively called “eicosanoids” that include endocannabinoids (ECB) or endogenous cannabinoids. This article reviews the components of the ECB system, and its functions in health conditions and in situations of chronic stress, depression and anxiety, circumstances usually associated. The effects of exogenous administration of PUFAs and the consequent modulation of the ECB system are also described, both at clinical and experimental level. It is proposed that the ECB system could be favorably modified by exogenous manipulation of PUFAs present in the body, through dietary modifications by food choice. This could potentially facilitate the prevention and management of mood disorders particularly stress, other mood states such as depression, anxiety and similar conditions that affect psycho-emotional health.

**Keywords:** polyunsaturated fatty acids; endocannabinoid system; stress; anxiety; depression; psycho-emotional health.

- 1- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Instituto de Biología Celular. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Ciudad de Córdoba. Doctor en Ciencias Biológicas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-7325>. Correo de contacto: [grepossi@fcm.unc.edu.ar](mailto:grepossi@fcm.unc.edu.ar).
- 2- Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. Pasante de Intercambio Académico. Correo de contacto: [amartinezart@unal.edu.co](mailto:amartinezart@unal.edu.co).
- 3- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Instituto de Biología Celular. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Ciudad de Córdoba. Doctor en Medicina y Cirugía. Correo de contacto: [gustavotomasdiaz@fcm.unc.edu.ar](mailto:gustavotomasdiaz@fcm.unc.edu.ar)
- 4- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Ciudad de Córdoba, Argentina. Doctor en Ciencias Biológicas. Correo de contacto: [santiagopriotto@yahoo.com.ar](mailto:santiagopriotto@yahoo.com.ar).
- 5- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Instituto de Biología Celular. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Ciudad de Córdoba. Doctor en Medicina y Cirugía. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0366-3112>. Correo de contacto: [aeynard@gmail.com](mailto:aeynard@gmail.com).

**Fecha de Recepción:** 2024-02-11 **Aceptado:** 2024-07-08

**ARK:** <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s27968677/r9tbtxbnl>



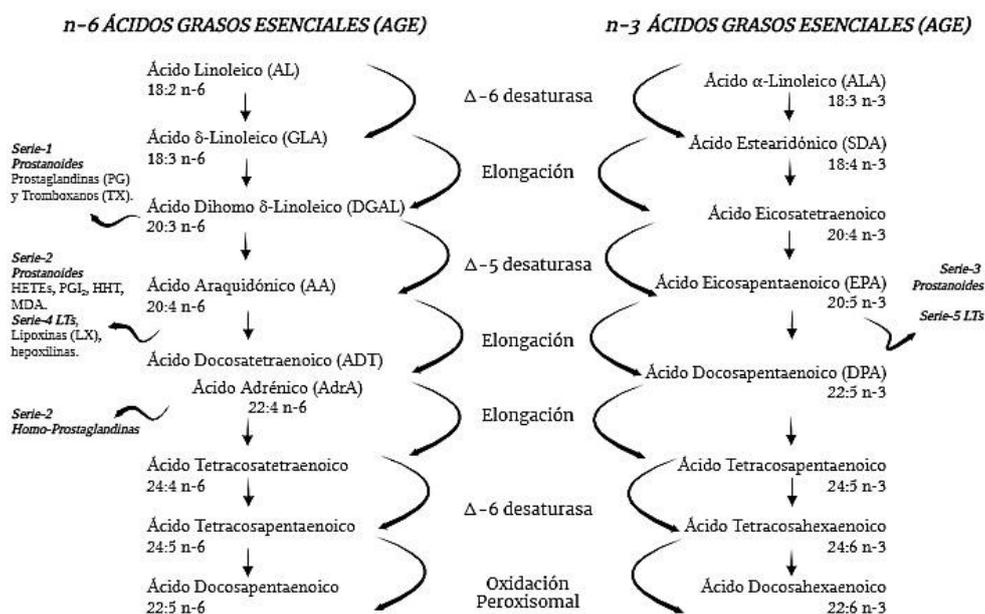
[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2024 Pinelatinoamericana

## Introducción y propósitos

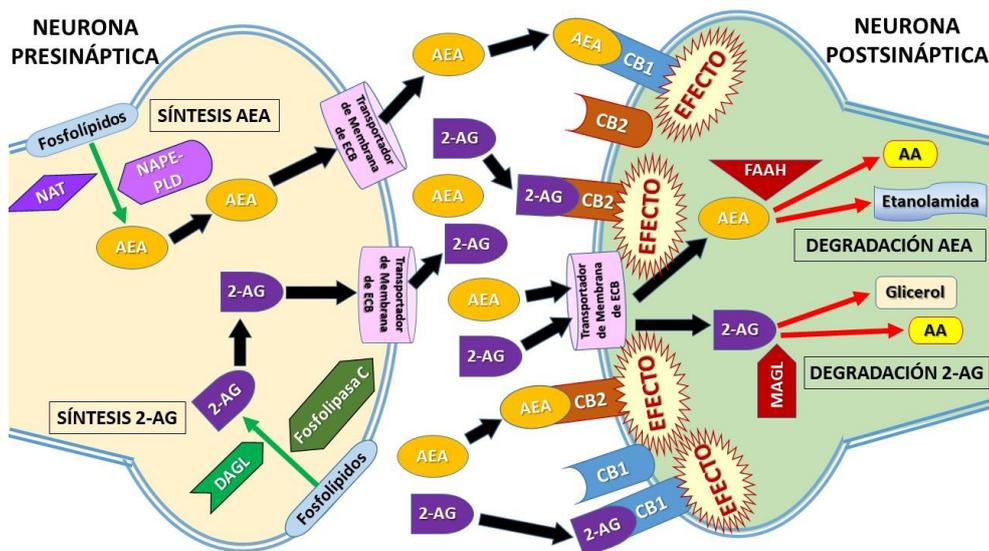
Las grasas, o lípidos, del cuerpo son principalmente triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y ácidos grasos. Las moléculas que componen las grasas o sus precursores se ingieren a través de las comidas, y la mayoría de ellas pueden ser sintetizadas por el organismo. Algunas son nutrientes esenciales e imprescindibles para el organismo ya que, al no poseer un sistema endógeno de síntesis, necesitan ser incorporadas obligadamente a través de los alimentos de la dieta.

Dentro de este grupo de moléculas lipídicas, se pueden reconocer los ácidos grasos, que están formados por una cadena lineal de carbonos con un grupo carboxilo en un extremo, a la que se unen a átomos de hidrógeno laterales. Los ácidos grasos pueden ser de cadena corta o larga, saturados o insaturados. Los más abundantes en los humanos poseen de 4 hasta 18 carbonos, pero algunos muy importantes, tienen 20, 22 y 24 carbonos. Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP), conocidos universalmente por su acrónimo en inglés: PUFAs (*polyunsaturated fatty acids*), que se empleará indistintamente en este artículo, son cadenas largas con 2 o más dobles enlaces entre carbonos. Sus cuatro familias y derivados se identifican con la notación omega-3 (w3), omega-6 (w6), omega-7 (w7), y omega-9 (w9)<sup>1</sup> respectivamente (Figs. 1 y 2).



**Figura N° 1.** Vías enzimáticas de las familias ω-3 (n-3) y ω-6 (n-6), y principales PUFAs en humanos (Adaptado de Eynard y Repposi, 2019).

<sup>1</sup> Se identifican, indistintamente, con la notación “w”, “ω” o “n” seguido de un dígito (3,6,7 ó 9, respectivamente) que indican el número de carbonos desde el metilo (CH<sub>3</sub>) terminal hasta la primera doble ligadura de la molécula, que **no se modifica** a pesar de las transformaciones metabólicas que sufra ulteriormente para originar las decenas de eicosanoides conocidos, entre ellos los ECBs, “marca” que permite establecer su origen molecular.



**Figura N° 2.** Componentes del Sistema Endocanabinoide en neuronas del sistema nervioso central. AEA: anandamida, 2-AG: 2-araquidonilglicerol, NAT: enzima N-aciltransferasa, NAPE-PLD: enzima N-araquidonil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D específica, DAGL: enzima Diacilglicerasa, CB1: receptor canabinoide tipo 1, CB2: receptor canabinoide tipo 2, FAAH: enzima amida hidrolasa de ácidos grasos, MAGL: enzima monoacilglicerol lipasa, AA: ácido araquidónico, Transportador de Membrana de ECB: proteína de membrana plasmática transportadora específica de endocannabinoides.

Basado en y modificado a partir del estudio de Rava, A. y Trezza, V. (2023). Emerging Roles of Endocannabinoids as Key Lipid Mediators for a Successful Pregnancy. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5220. <https://doi.org/10.3390/ijms24065220>

Los animales pueden sintetizar, a partir de precursores, PUFAs de las familias  $\omega 7$  y  $\omega 9$ . En cambio, los PUFA  $\omega 3$  y  $\omega 6$  deben ser incorporados con los alimentos y son por ello denominados “ácidos grasos esenciales” (AGE). Los PUFAs  $\omega 6$ , especialmente el ácido araquidónico (AA, 20:4  $\omega 6$ ), y el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5  $\omega 3$ ) son los precursores de diversas moléculas con intensa actividad biológica endócrina, merócrina y parácrina; con numerosas funciones como: neurotransmisores, mediadores inflamatorios, moléculas de señalización inter e intracelular, ligandos, etc, denominados en su conjunto **icosanoides**, pues derivan de moléculas de PUFAs de 20 carbonos (del griego *eicosa*: 20), (Repossi et al., 2017).

En los seres humanos el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA, 18:3  $\omega 3$ ), uno de los AGE de los alimentos, se metaboliza muy lentamente hacia sus derivados PUFAs de cadena larga, EPA y docosahexaenoico (DHA, 22:6  $\omega 3$ ), respectivamente, cuando se ingiere con semillas o aceites vegetales que lo contienen. Esta “lentitud” metabólica se agrava con el envejecimiento y en patologías como la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) (Burdge et al., 2005). Muchos pescados grasos (atún, caballa, sardina, salmón, trucha, etc) y los mariscos, acumulan grandes cantidades de EPA y DHA, y son una excelente fuente alimentaria de estos PUFAs muy importantes para la morfo función de los Sistemas Nerviosos Central y Periférico (SNC y SNP) en todas las etapas de la vida de los seres humanos, incluida la prenatal (Calder, 2015).

Esta revisión se enfoca en los endocannabinoides (ECB), una variada familia de lípidos bioactivos que derivan de los PUFAs. Los ECB, sus receptores a nivel de las membranas celulares

y las enzimas involucradas en su síntesis y degradación forman el complejo “Sistema Endocanabinoide” (SECB). El mismo cumple un papel muy importante pues participa en varios procesos fisiológicos tanto en la salud como en la enfermedad. El SECB está implicado en la regulación del apetito y la saciedad, ambos involucrados si están desequilibrados, en el riesgo de desarrollar depresión/ansiedad, tendencia a las adicciones, obesidad y DBT2, entre otras condiciones patológicas (Bourdy y Befort, 2023). Común a todas estas patologías es la pérdida de la homeostasis del organismo y el consecuente estrés crónico. Esta revisión analiza aspectos experimentales, clínicos y epidemiológicos de investigaciones relevantes sobre el SECB con especial énfasis en el estrés crónico, depresión, ansiedad y otros trastornos relacionados, y por ello, de gran interés en el enfoque PINE/PNEI<sup>2</sup>.

Los componentes y funciones del SECB son, en general, poco conocidos por el profesional de prácticas PINE/PNEI y peor explicados en las fuentes usuales y vulgarizadas a través de los “posteos” en las redes sociales de comunicación por divulgadores, *influencers*, agentes comerciales, “expertos”, charlatanes, laboratorios farmacéuticos poco serios, etc.

Es muy importante recalcar que los ECB, **derivados lipídicos de PUFAs** (principalmente de la familia w6), frecuentemente se los confunde con el Sistema Opióide endógeno y sus “endomorfínicos”, que son **moléculas peptídicas**, confusión comprensible pues comparten algunas funciones con los opioides, pero son muy diferentes en su composición química, origen y efectos.

Con base en las evidencias se propone que el SECB puede modularse mediante el aporte equilibrado y selectivo de las proporciones de PUFAs w6/w3 en los alimentos, a través de la elección de comidas enriquecidas en ellos. Este sencillo abordaje podría ayudar en la prevención y en el manejo de situaciones emocionales negativas como el estrés, depresión, ansiedad, riesgo de adicciones, condiciones éstas que son, de alguna manera, prevenibles.

## Sistema Endocanabinoide: componentes, efectos y acciones

El sistema SECB está compuesto por (Fig. 2):

- receptores de cannabinoides (CBR);
- sus ligandos endógenos que son los endocannabinoides propiamente dichos (ECB);
- por diversos sistemas enzimáticos necesarios para su biosíntesis y degradación.

En las últimas cuatro décadas, la investigación intensiva y los descubrimientos sobre este nuevo sistema de señalización intra e intercelular han crecido exponencialmente y se pueden mencionar sucintamente sus efectos y acciones generales. Vaz y colaboradores, (2023), así como el grupo de Battaglia (2023), comunicaron que los ECB son mediadores en diversas inter-señalizaciones neuronales y gliales. Además, el SECB está involucrado en la cognición y la memoria (Murray et al., 2023), el control del apetito (Kim et al., 2013; Kim et al., 2023; Bourdy y Befort, 2023), fertilidad y reproducción (Rossato et al., 2008; Rava y Trezza, 2023), así como en diversas enfermedades neurodegenerativas (Nouh et al., 2023). Los ECB también inducen hipotensión y

<sup>2</sup> A los fines de este artículo los acrónimos PINE, PNEI y PNIE son sinónimos y sólo difieren en el orden que se escribe (según uso en los diversos países) la primera letra de: psicología, inmunología, neurología y endocrinología sin que ello implique prelación alguna

bradicardia en perros (Castillo-Arellano et al., 2023), inhiben el crecimiento de ciertas estirpes de células cancerosas (Eynard y Repossi, 2019; Woerdenbag et al., 2023) y afectan también el metabolismo energético (Matias y Di Marzo, 2007; Abbotts et al., 2022), entre otras numerosas funciones.

De particular interés es el papel modulador de los ECB, concepto este entendido como “freno/acelerador”, según las circunstancias del organismo. Pues, como sucede con los demás eicosanoides, no se almacenan dentro de las células, pues se sintetizan y liberan “a demanda”, son de vida media muy breve, y se degradan en pocos minutos. Estas propiedades facilitan su acción como mediadores y reguladores, a veces con doble acción de estímulo/inhibición (Pasqualini et al., 2008). Estas capacidades duales son claves en la homeostasis de sistemas muy dinámicos como el eje hipotálamo/hipofisario/adrenal que está íntimamente interrelacionado en estados de salud y de estrés crónico (Steiner y Wotjak, 2008). Esto influye significativamente en respuestas emocionales como el dolor, la ansiedad y la depresión (Jhaveri et al., 2007). Además, el SECB participa en la respuesta inmune y ejerce efectos antiinflamatorios y neuroprotectores, como se ha demostrado en diversos modelos experimentales y estudios clínicos (Oka et al., 2005; Ullrich et al., 2007; Osafo et al., 2021; Lins et al., 2023).

El SECB es una adquisición evolutiva eficiente, muy antigua y preservada que se encuentra ya en organismos muy primitivos. Filogenéticamente está presente en tejidos neuronales de organismos del género *Hydra* (filo *Cnidaria*), perteneciente a uno de los primeros grupos de animales en haber desarrollado una red neuronal extendida, que ya poseen un SECB rudimentario involucrado en la modulación de la respuesta alimentaria (De Petrocellis et al., 1999).

Los dos principales ligandos endógenos para el SECB son la araquidonoiletanolamida (*anandamida*, AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), ambos lípidos derivados del PUFA w6 AA, aunque también se han identificado otras moléculas con actividad ECB. Estos ligandos, sintetizados a partir de PUFAs obtenidos de fosfolípidos de las membranas celulares, son liberados en el cerebro y otros tejidos, atraviesan fácilmente las diversas membranas celulares, donde se unen y activan los receptores canabinoides (CBR). Los CBR, a su vez, son **moléculas proteicas** insertas en la bicapa fosfolipídica de las membranas, y CB1 y CB2 son sus principales receptores. Los ECB se unen a ellos con extrema avidez, cual si fueran “la llave a su cerradura”.

Es muy significativo que el nombre *anandamida* dado al ligando AEA, se haya acuñado a partir de la palabra sánscrita, *ananda*, que significa “bienaventuranza; o el más alto grado de felicidad; alegría celestial”. Pero tal denominación puede llevar a confusión, considerando el consumo de cannabis exógeno o marihuana como inocuo, lo que es aún muy controvertido según la evidencia científica que disponemos actualmente y por el hecho de que su consumo es considerado ilegal por las legislaciones de muchos países como se verá en los próximos párrafos.

## La marihuana (*Cannabis sativa*) y los ECBs endógenos: semejanzas, diferencias y riesgos en sus efectos?

Se han aislado de la planta de *Cannabis sativa* (marihuana) más de un centenar de compuestos activos, pero el cannabidiol (CBD) y el tetrahidrocannabinol (THC, dronabinol) representan los mayores porcentajes de cannabinoides de esta planta. El THC, es el componente que posee

marcados efectos psicotrópicos, y el más abundante en los tejidos vegetales y extractos de uso popular. Concepto a recalcar: tanto el cannabidiol como THC funcionan como ligandos **exógenos** de los receptores CB1 y CB2, compitiendo con los ligandos endógenos anandamida y 2-AG. Es razonable asumir que la disponibilidad permanente y abundante de ligandos exógenos, incorporados al organismo por inhalación o ingestión, perturbará la homeostasis del SECB por lo siguiente: **1.** se altera el armónico balance entre síntesis y expresión de receptores CBR en las membranas biológicas; **2.** se desequilibra la detección (el “sensado”) de la disponibilidad de sus ligandos naturales y; **3.** se producirá desbalance de los mecanismos enzimáticos de síntesis/degradación (Morgan et al., 2013; Hasbi et al., 2023). Este desbalance se pondrá en evidencia ante la abstinencia de inhalación/ingesta de cannabinoides exógenos (THC, cannabidiol, etc.), y/o por saturación permanente de los receptores CBR, o perturbaciones en el metabolismo de síntesis/degradación. Sea por separado o en sinergia, estas alteraciones serían la base de la tendencia a la adicción por consumo de marihuana, más riesgosa en individuos susceptibles, especialmente en jóvenes, en los que podría promover una facilitación hacia la búsqueda de otras drogas psicotrópicas más potentes (Curran et al., 2016; Hua et al., 2023).

Por ejemplo, el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH, acrónimo en inglés, ADHD) es considerado una perturbación del neurodesarrollo prevalente en niños y adultos. Entre los sujetos adictos al consumo de sustancias psicotrópicas, en especial cannabis, la prevalencia del TDAH supera el 20 % (en la población general es de 8,8%), lo que facilitaría en esta población susceptible una progresión más grave del abuso de ésta y otras sustancias psicoactivas. El cannabis es la droga lícita o ilícita (según legislaciones) más común utilizada entre la población con TDAH. La alta prevalencia de sujetos adictos al consumo de cannabis en la población con TDAH tiene serias implicancias, que incluyen una edad de inicio más temprana de su consumo, rendimiento reducido en aprendizajes y destrezas neurocognitivas y “automedicación” (Gujska et al., 2023).

La popularidad cada vez mayor de la llamada “marihuana medicinal” (MM) ha generado preocupación e interrogantes sobre su posible impacto en diversas funciones neurocognitivas, particularmente en los adolescentes. Existe evidencia de que el consumo persistente de cannabis puede causar alteraciones permanentes en ciertas estructuras, circuitos y funciones del cerebro. El creciente fenómeno de “automedicación” con MM o sus derivados (aceites, extractos, etc.) ha sido facilitado por una “sensación” de seguridad/inocuidad percibida por los usuarios, y potenciada por su difusión en los medios de comunicación, así como por legislaciones, debates y la amplia disponibilidad de productos medicinales caseros o comerciales, de baja o nula actividad farmacológica. En este contexto hay evidencias que sugieren que el consumo de cannabinoides durante los períodos prenatal y perinatal, así como en la adolescencia, podría alterar la plasticidad sináptica en los procesos de neurodesarrollo, en los que el SECB desempeña un papel esencial (Bara et al., 2021). Esto implica la necesidad de realizar más investigaciones y mantener una actitud cautelosa respecto de las posibles aplicaciones terapéuticas de la MM (Manzo et al., 2022).

## Origen metabólico de los ECBs: PUFAs y ácidos grasos esenciales (AGE)

Los ácidos grasos ingeridos con los alimentos se oxidan para proporcionar energía, o se almacenan en el tejido adiposo y también se incorporan selectivamente a las membranas celulares. Como se mencionó ya, hay dos moléculas de PUFAs que no pueden ser sintetizadas por los

animales y por lo tanto se denominan AGE, y son los “progenitores” de dos familias de decenas de eicosanoides: la familia w6, derivada del ácido linoleico (LA, 18:2 w6) y la familia w3, derivada del ALA (Pasqualini et al., 2008).

Un concepto importante: aceptando una sobre simplificación conceptual, no exenta de riesgo interpretativo por las particularidades de doble acción de los eicosanoides, se considera que las numerosas moléculas derivadas de los PUFAs esenciales w3 son comparativamente beneficiosos, respecto a las decenas de moléculas derivadas de la familia w6, que dan origen a compuestos mayoritariamente pro-inflamatorios e incluso favorecedores de patologías crónicas no transmisibles. Así, los autores de este artículo asumen una concepción semejante aplicable a los ECBs derivados de las familias w3 y w6, respectivamente (Repossi et al., 2009; Dain et al., 2010).

Luego de su ingestión y absorción, tanto los AGE como los ácidos grasos sintetizados endógenamente, principalmente a partir de carbohidratos, serán objeto de sucesivos procesos metabólicos de desaturación y alargamiento, como si fuesen el paso de un escalón a otro, en su cadena de carbonos para dar lugar a diversas variedades de PUFA pertenecientes a la misma familia (la 3,6, 7 y 9, respectivamente). Estas vías metabólicas de los ácidos grasos están reguladas principalmente por enzimas denominadas elongasas y desaturasas, siendo las más relevantes las delta-6 y delta-5 asociadas al retículo endoplásmico liso celular (Fig. 1). Estas “cascadas enzimáticas” van disminuyendo su actividad con la edad, pero este deterioro se encuentra acelerado y agravado en algunas enfermedades como la DBT2, aterosclerosis y en algunas patologías neurodegenerativas (Fernández-Ruiz, 2019).

En dichas cascadas enzimáticas, el LA (w6) se convierte en ácido  $\gamma$ -linolénico (GLA, 18:3 w6) y en un escalón sucesivo en un PUFA de 20 carbonos, el ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico (DGLA, 20:3 w6) y luego en ácido araquidónico (AA, 20:4 w6), el progenitor de toda la gran familia de eicosanoides w6.

Por otro lado, el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA, 18:3 w3), se alarga dando lugar al EPA (20:5 w3), precursor de los eicosanoides de la familia w3. Recordar que los metabolitos de ambas familias, compiten por sus sitios receptores

En función de lo descripto, el papel que juegan los hábitos alimentarios en la salud es fundamental. Los PUFAs de 20 carbonos se incorporan como componentes estructurales en todas las biomembranas celulares. Una vez liberados por la acción de fosfolipasas se convierten en sustratos para la producción de numerosos eicosanoides incluidos los endocannabinoides, derivados oxigenados, foco de esta revisión. Entonces, la elección de los alimentos, por acción u omisión, carencias o imposibilidad de acceder a ellos, condiciona la variedad de ECBs ofertados a las células. Como se sabe, la alimentación es una compleja práctica sobre la cual los individuos y las sociedades, a través de sus hábitos culturales y dietéticos, teóricamente tienen, o deberían tener, algún control (Aballay et al., 2013).

Así entonces, las proporciones relativas de PUFAs en las membranas celulares, así como el tipo de célula, son los factores principales para regular qué variedad de ECBs se generarán. Debido a que el principal PUFA en los fosfolípidos de las membranas celulares es el AA, ello indica que la mayoría de los ECBs sintetizados provendrán de comidas ricas en ácidos grasos w6,

como aceites vegetales de girasol y maíz, y diversas carnes rojas, todos con abundante presencia de LA, que tienden a funcionar como pro inflamatorios (Repossi et al., 2009).

La selección de la composición lipídica de los alimentos puede modificar la composición de ácidos grasos de las membranas biológicas, esto se ha comprobado ampliamente tanto en cultivos celulares, animales de experimentación y humanos. El tipo de lípidos incorporados de los alimentos puede afectar significativamente la fluidez de las membranas celulares, lo que a su vez modula su morfología y también el comportamiento de las moléculas asociadas a la membrana, como son las enzimas que sintetizan y degradan los ECBs, también su distribución, movilidad y expresión de sus receptores CBR. Dicha fluidez/viscosidad de las membranas celulares depende justamente del grado de insaturación de los ácidos grasos presentes en los fosfolípidos que la conforman (Calderón y Eynard, 2000; Pasqualini et al., 2008; Repossi et al., 2009; Dain et al., 2010).

El metabolismo de síntesis de la serie w6 de PUFAs de cadena larga a través de los intermediarios GLA y DGLA es muy eficiente en los seres humanos. Por lo tanto, cuando el porcentaje de AGE w6 en los alimentos supera significativamente al del ALA w3, este desbalance inhibe el alargamiento y desaturación del “benéfico” ALA, porque ambas moléculas compiten por las mismas enzimas (Das, 2021). Entonces, para mantener el equilibrio natural y adecuado entre el metabolismo de los ácidos grasos w3 y w6, es fundamental que su proporción alimentaria (w3/w6) se mantenga en un rango de 1:1 a 1:4. Recientes estudios epidemiológicos determinaron que esta *ratio* en el plasma de personas que siguen una dieta occidental moderna, caracterizada por un alto contenido de alimentos ultra-procesados y un uso excesivo de aceites vegetales con alto contenido de w6, alcanza preocupantes porcentajes que oscilan de 1:5 hasta 1:15 (w3/w6). Este desbalance se ha asociado con un aumento en la mortalidad por ciertos cánceres y enfermedades cardiovasculares (Zhang et al., 2024).

La contribución relativa de los diferentes ácidos grasos saturados, monoinsaturados y PUFAs en los alimentos, así como la incidencia de diversas patologías asociadas con su consumo desequilibrado han sido bien documentadas y difieren entre las diversas áreas geográficas de Latinoamérica en general y del Cono Sur, en particular (Navarro et al., 1997; Navarro et al., 2004), tanto en las prácticas alimentarias y culturales (Andreatta et al., 2010) como en la disponibilidad de los alimentos que contienen esos lípidos (Navarro et al., 1998). De particular interés, es la investigación en relación a la calidad y cantidad del consumo de grasas en la alimentación con los riesgos de desarrollar ciertos tumores malignos (Nicolis et al., 2012; Pou et al., 2014), obesidad, DBT2 y enfermedades cardiovasculares (Aballay et al., 2013; Defagó et al., 2019; Defagó y Eynard, 2022).

Existe una gran cantidad de evidencia científica y numerosas investigaciones que confirman claramente la importancia de una alimentación equilibrada respecto al tipo y cantidad de lípidos de los alimentos y su relación con las patologías crónicas no transmisibles discutidas y documentadas previamente. Sin embargo, se conoce relativamente poco respecto a la relación entre los PUFAs en la alimentación y patologías, o condiciones, que tienen que ver con aspectos psicológicos y emocionales, como estados de ánimo, depresión, ansiedad y estrés. En suma, las condiciones que aborda el enfoque PINE/PNEI.

Como se mencionó anteriormente, los principales ECB como la (AEA y el 2-AG) derivan del AA, sin embargo, sólo unos pocos estudios han examinado el efecto de los ácidos grasos

presentes en los alimentos sobre la concentración de ECB en los tejidos. Berger y colaboradores informaron que la inclusión de AA y DHA en la dieta de lechones aumentó significativamente los niveles de N-Aciletanolaminas (incluido AEA) en varias regiones del cerebro (Berger et al., 2001). Otros estudios demostraron que los ácidos grasos dietarios influyen en los niveles de ECBs en cerebro y otros tejidos en roedores (Artmann et al., 2008).

## Modulación del SECBs por modificación de la ingesta de lípidos en la alimentación

Los PUFAs w3 y w6 ingeridos con los alimentos son intermediarios importantes para el metabolismo energético, pues influyen en la elección de alimentación, la plasticidad neuronal, la actividad física y la cognición durante el desarrollo neo y postnatal así como en el proceso de envejecimiento. Además, tienen un impacto significativo en la modulación homeostática del SECB (Freitas et al., 2017).

Se señaló que los eicosanoides derivados de los PUFAs w3 son comparativamente más beneficiosos y compiten por los receptores con aquellos derivados de la familia w6, que dan origen a moléculas principalmente proinflamatorias, favoreciendo el desarrollo de patologías crónicas no transmisibles, con evidencias sólidas en modelos animales. Por ejemplo, la suplementación con PUFAs w3 reduce competitivamente la activación del SECB al limitar la disponibilidad de AA. Esta limitación es deseable, pues en los seres humanos la activación del SECB por ligandos derivados de PUFAs w6 se asocia con la inducción de resistencia a la insulina en el tejido adiposo y con la activación del receptor CB1 que estimula la captación de glucosa en los adipocitos humanos tipo 1. En pacientes obesos se ha detectado una hiperactivación de genes relacionados al SECB en el tejido adiposo (Mattelaer et al., 2024).

En apoyo a la hipótesis propuesta en esta revisión, se ha demostrado que la concentración, actividad y expresión de los componentes del SECB se pueden modificar por el aporte exógeno de determinados PUFAs, tal como ya ha sido observado por modificaciones en medios de cultivo de diversas estirpes celulares tumorales (Kim et al., 2013; Repossi et al., 2017; Voicu et al., 2023; Woerdenbag et al., 2023). En animales, experimentos realizados con vacas en etapa de posparto, mostraron que la suplementación del pienso con fuentes de w3 redujo las concentraciones plasmáticas de los ligandos de ECBs, disminuyó la expresión del receptor CB1 en linfocitos y monocitos (Kra et al., 2023), y aumentó la expresión de CB2 en membranas celulares de adipocitos (Kra et al., 2022). Además, la suplementación periparto con ALA en vacas lecheras mejoró la sensibilidad sistémica a la insulina y la función inmunológica, posiblemente debido a la competencia por vías metabólicas comunes a las que se ha aludido (Kra et al., 2023).

## SECB: actividad moduladora en el estrés crónico, ansiedad, depresión, trastornos neurocognitivos y otras patologías

En varias exhaustivas y actualizadas revisiones como las de Komarnytsky y colaboradores (2021), de Melo Reis y colegas (2021) y Park y Watkins (2022) se demuestra que el SECB modula la homeostasis de diversos procesos fisiológicos y cognitivos del organismo humano. Entre estos procesos se incluyen el estado de ánimo, la memoria, el apetito, el metabolismo energético, la percepción del dolor, así como las funciones cardiovasculares, respiratorias y la neuromodulación inmunológica. Los receptores de cannabinoides son muy abundantes en el cerebro y también en

casi todos los tejidos periféricos regulados directa o indirectamente a través del sistema nervioso autónomo. La expresión de los receptores CB1 es muy abundante en terminales inhibitorias (interneuronas GABAérgicas) y están presentes en menor medida en terminales excitatorias (glutamatergicas), como también en neuronas que expresan receptores de dopamina D1. Por ello, desempeñan un papel importante en los diferentes comportamientos emocionales, incluida la actividad social y cognitiva, que se ven afectados justamente en trastornos psiquiátricos. Los receptores CB1 y CB2 en el sistema nervioso se encuentran tanto en neuronas como en células gliales y se consideran potentes “interruptores de circuito”, ya que la activación de los receptores presinápticos CB1 (y posiblemente CB2) induce inhibición de la liberación de los principales neurotransmisores glutamato (excitador) y GABA (inhibidor) (Repossi et al., 2009; Komarnytsky et al., 2021; de Melo Reis et al., 2021; Park y Watkins, 2022).

Actualmente existe evidencia experimental y clínica, sobre el rol del SECB en la respuesta a la exposición al estrés. En humanos se ha asociado una disminución de los niveles plasmáticos de AEA, debido a una actividad aumentada de la enzima degradativa FAAH, coincidente con estados de mayor ansiedad en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (Navarro et al., 2022). En el contexto de la ansiedad crónica el SECB modula, al menos en parte, la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) (Maldonado et al., 2020).

En estudios realizados con pacientes diagnosticados con trastorno por estrés post-traumático se observaron alteraciones significativas en componentes del SECB, principalmente disminución de los niveles de ECB (2-AG y AEA) y una mayor expresión de los receptores CB1 (Navarro et al., 2022). Es importante señalar que estas alteraciones observadas en los componentes del SECB tienen patrones de variación específicos para diferentes regiones del cerebro, siendo las más alteradas en: amígdala, hipocampo, hipotálamo, cuerpo estriado, corteza cingulada y corteza prefrontal (Bassir Nia et al., 2019). En un modelo animal de estrés prolongado, luego del tratamiento con un inhibidor de la enzima FAAH (URB597) se normalizaron los niveles de expresión de CB1 en cerebro, excepto en el hipocampo de hembras (Zer-Aviv y Akirav, 2016). En estudios con veteranos de guerra que padecen trastorno por estrés post-traumático, se observaron correlaciones lineales entre los niveles plasmáticos de AEA y 2-AG con síntomas de ansiedad, angustia y depresión. Sin embargo, los niveles de ECBs no predijeron la reducción de los síntomas del trastorno por estrés postraumático, ni difirieron entre los pacientes con este trastorno y sus controles, ni entre pacientes que respondieron al tratamiento y los que no lo hicieron (Leen et al., 2022).

Navarro y colaboradores han publicado una exhaustiva revisión sobre las alteraciones del SECB asociados a una amplia gama de trastornos psiquiátricos. En su trabajo se analizan los principales cambios en los ligandos, enzimas (de síntesis y degradación) y receptores del SECB, observados tanto en pacientes como en modelos experimentales de las enfermedades mentales más prevalentes (Navarro et al., 2022). En la Tabla 1, basada en el estudio de Rava, se resumen las principales modificaciones a nivel molecular de los componentes del SECB observados en humanos.

**Tabla N° 1: Alteraciones observadas en humanos en los componentes del Sistema Endocanabinoide en distintas enfermedades y trastornos mentales.**

Patología	Ligandos Endocanabinoides	Receptores Canabinoides	Metabolismo enzimático de Endocanabinoides
Trastorno de Ansiedad Generalizado  Trastornos relacionados con ansiedad  Trastorno por estrés post-traumático	Menor concentración plasmática de AEA  Concentración reducida de AEA en plasma.	Mayor disponibilidad de receptores CB1. Polimorfismos en los genes CNR1 (rs110402; rs7766029) y CNR2 (R63Q ) que codifican los receptores CB1 y CB2, respectivamente, fueron asociados con mayor riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad. Mayor concentración de receptores CB1 en cerebro. Polimorfismo de CNR1 (rs1049353) asociado con una mayor probabilidad de desarrollar este trastorno en la población caucásica. Pacientes con CNR1 (rs2180619; rs1049353) mostraron más dificultades para la superación del trastorno.	Polimorfismos hallados en los genes de FAAH (rs324420; C285A) llevan a modular anormalmente los niveles de AEA, incrementando los comportamientos asociados con ansiedad y depresión.  La presencia del alelo minoritario de FAAH (rs324420) asociado con altos niveles de AEA se asocia con un mejor aprendizaje en la terapia de extinción.
Depresión	Menor concentración basal en plasma de AEA y 2-AG en Depresión Mayor; mientras que en pacientes con depresión menor se encontraron aumentados los niveles de AEA. Incrementos de AEA después de actividad física y de 2-AG con el uso fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	Disminución de CB1 en células gliales de sustancia gris y en la corteza cingulada anterior. Aumento de ARNm de CNR1 en la corteza prefrontal. El alelo G en CNR1 (rs1049353; rs806371) fue más frecuente en personas con depresión y se asocia a resistencia a los antidepresivos. Polimorfismo CNR2 (rs2501432) fue asociado con depresión mayor.	Poseer el polimorfismo FAAH (rs324420), que reduce la actividad enzimática, junto con la exposición temprana a un trauma, aumenta el riesgo de desarrollar depresión en la edad adulta.
Esquizofrenia	Incremento de los niveles de AEA en el líquido cefalorraquídeo. Aumento de 2-AG y disminución de AEA en cerebelo, hipocampo y corteza prefrontal. Elevada concentración de AEA y OEA (etanolamida, ECB derivado de w9) en plasma.	Aumento de la concentración de proteínas CB1 en varias zonas de la corteza, y disminuido en corteza prefrontal. Disponibilidad aumentada de CB1 en el núcleo acumbens, corteza frontal y cingulada; niveles disminuidos en amígdala, hipocampo, hipotálamo y corteza cingulada posterior. Bajos niveles de ARNm de CB1 en corteza prefrontal dorsolateral. Niveles elevados de ARNm de CB1 y CB2 en leucocitos. Alelo G del polimorfismo CNR1 (rs1049353) es asociado con mala respuesta terapéutica.	En líquido cefalorraquídeo se encontraron mayores niveles de ARNm de FAAH, MAGL y ABHD6 (enzima degradativa de 2-AG), y mayor actividad FAAH. Actividad de enzimas sintéticas NAPE-PLD y DAGL disminuida en leucocitos.
Trastornos del Espectro Autista	Bajos niveles de ligandos ECBs	Sobreexpresión de CB1 y CB2 en leucocitos.	Niveles disminuidos de expresión de NAPE-PLD y aumentados de enzimas degradativas. Variante heterocigótica rara de DAGL fue asociada con autismo.

Trastorno de hiperactividad y déficit de atención	Niveles de AEA elevados en plasma.	Asociación con polimorfismos de CNR1, mayor riesgo en varones. Homocigotas para CNR1 (rs806379 A; rs1049353 T) fueron asociados con mayor impulsividad.	FAAH elevada en células de sangre periférica. El polimorfismo FAAH (rs2295633) se ha sugerido como un marcador de riesgo de esta patología.
Trastornos Alimentarios	En atracones, incrementos de 2-AG y de AEA, luego de ingerir su comida favorita. Bajos niveles de AEA luego de 8 hs de ayuno en pacientes con anorexia.	Mayor disponibilidad de CB1 en corteza frontal y temporal. Pacientes con bulimia o anorexia tienen mayor frecuencia de alelos A/G en CNR1 (rs1049353) y el alelo A fue asociado con un riesgo moderado de desarrollar estos desórdenes.	Homocigosis FAAH 385 A/A fue asociado con obesidad y atracones.
Trastornos por Abuso de Sustancias	Nicotina	Menor distribución de CB1 en todas las áreas del cerebro que no fumadores. El polimorfismo CNR1 (rs2023239) se relacionó con el efecto de refuerzo de la nicotina.	
	Alcohol	Sujetos alcohol-dependientes Cloninger tipo 1, muestran niveles incrementados de docosahexaenoil etanolamide (DHEA, un ligando ECB w3) en amígdala, mientras que en hipocampo la concentración de AEA tiene una correlación negativa con los receptores de glutamato mGlu 1/5.	Mayor unión a receptores CB1 en amígdala, hipocampo, insula, corteza orbitofrontal y corteza cingulada anterior y posterior. Sujetos alcohol-dependientes muestran hiperfuncionalidad de CB1 en el núcleo caudado e hipofuncionalidad en cerebelo. Consumo agudo de alcohol aumenta disponibilidad de CB1, por el contrario el consumo crónico la disminuye. Menor disponibilidad de CB1 durante abstinencia.
	Cannabis	Niveles disminuidos de CB1 en fumadores crónicos de THC. Menor disponibilidad y unión a CB1 en hipocampo, núcleo acumbens, núcleo caudado, lóbulo temporal, corteza cingulada anterior y posterior. Después de 28 días de abstinencia los niveles y disponibilidad de CB1 vuelven a la normalidad.	Menores niveles de MAGL.
	Cocaína	Disminución de CB1 en corteza prefrontal en adictos a cocaína. Polimorfismos CNR1 (rs6454674; rs806368) aumentan el riesgo de adicción.	Mayor expresión de MAGL en algunas regiones, con disminución de la materia gris en sujetos cannabis-dependientes. Estos efectos asociaron el consumo crónico de cannabis con el espesor cortical.
	Opiáceos	CB2 sobreexpresados en leucocitos de adictos a la morfina. En pacientes con metadona el alelo C del polimorfismo CNR1 (rs2023239) fue asociado con menor prevalencia de depresión mayor.	Sujetos con el polimorfismo FAAH (rs324420), relacionado a menor actividad enzimática, mostraron mayor susceptibilidad a los efectos de la cocaína.

## Conclusiones

El SECB interviene ampliamente en la regulación de diversas funciones fisiológicas y sus componentes se encuentran alterados en situaciones patológicas, así como en desequilibrios psicoemocionales y neurocognitivos. La evidencia muestra que la concentración de los ligandos y “filiación” respecto al *ratio* de los PUFAs progenitores  $\omega 6$  o  $\omega 3$ , la expresión de receptores y de sus vías enzimáticas se pueden modular en forma exógena. Esto puede ocurrir a través de sustancias psicotrópicas exógenas que actúan sobre sus receptores como el cannabis (con los riesgos ya señalados) o mediante la elección de la proporción de PUFAs en las comidas. También, optando por sustratos naturales de los ligandos endógenos, mediante una dieta saludable en alimentos naturales evitando los ultraprocesados en particular aquellos de alto contenido en lípidos no esenciales, inevitables en las comidas de los “*fast foods*”. La adecuación nutricional de los porcentajes de PUFAs  $\omega 3$  y  $\omega 6$ , a fin de restablecer el normal funcionamiento del SECB, podría ser una estrategia sencilla, y útil en la prevención, manejo y tratamiento de ciertos trastornos psicoemocionales y enfermedades mentales. Esto requiere una adecuada y responsable educación nutricional en la práctica PINE/PNEI, exenta de charlatanismos y propagandas comerciales intencionadas, carentes de una base científica sólida.

## Bibliografía

- Aballay, L. R., Eynard, A. R., Díaz, M. del P., Navarro, A. y Muñoz, S. E. (2013). Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutrition reviews*, 71(3), 168–179. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00533.x>.
- Abbotts, K. S. S., Ewell, T. R., Butterklee, H. M., Bomar, M. C., Akagi, N., Dooley, G. P. y Bell, C. (2022). Cannabidiol and Cannabidiol Metabolites: Pharmacokinetics, Interaction with Food, and Influence on Liver Function. *Nutrients*, 14(10), 2152. <https://doi.org/10.3390/nu14102152>.
- Andreatta, M. M., Navarro, A., Muñoz, S. E., Aballay, L. y Eynard, A. R. (2010). Dietary patterns and food groups are linked to the risk of urinary tract tumors in Argentina. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 19(6), 478–484. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32833eba b6>.
- Artmann, A., Petersen, G., Hellgren, L. I., Boberg, J., Skonberg, C., Nellemann, C., Hansen, S. H. y Hansen, H. S. (2008). Influence of dietary fatty acids on endocannabinoid and N-acylethanolamine levels in rat brain, liver and small intestine. *Biochimica et biophysica acta*, 1781(4), 200–212. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2008.01.006>.
- Bara, A., Ferland, J. N., Rompala, G., Szutorisz, H. y Hurd, Y. L. (2021). Cannabis and synaptic reprogramming of the developing brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 22(7), 423–438. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00465-5>.
- Bassir Nia, A., Bender, R. y Harpaz-Rotem, I. (2019). Endocannabinoid System Alterations in Posttraumatic Stress Disorder: A Review of Developmental and Accumulative Effects of Trauma. *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)*, 3, 2470547019864096. <https://doi.org/10.1177/2470547019864096>.
- Battaglia, S., Di Fazio, C., Vicario, C. M. y Avenanti, A. (2023). Neuropharmacological

- Modulation of N-methyl-D-aspartate, Noradrenaline and Endocannabinoid Receptors in Fear Extinction Learning: Synaptic Transmission and Plasticity. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5926. <https://doi.org/10.3390/ijms24065926>.
- Berger, A., Crozier, G., Bisogno, T., Cavaliere, P., Innis, S. y Di Marzo, V. (2001). Anandamide and diet: inclusion of dietary arachidonate and docosahexaenoate leads to increased brain levels of the corresponding N-acyl ethanolamines in piglets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(11), 6402–6406. <https://doi.org/10.1073/pnas.101119098>.
- Bourdy, R. y Befort, K. (2023). The Role of the Endocannabinoid System in Binge Eating Disorder. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9574. <https://doi.org/10.3390/ijms24119574>.
- Burdge, G. C. y Calder, P. C. (2005). Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reproduction, nutrition, development*, 45(5), 581–597. <https://doi.org/10.1051/rnd:2005047>
- Calder P. C. (2015). Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et biophysica acta*, 1851(4), 469–484. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2014.08.010>.
- Calderón, R. O. y Eynard, A. R. (2000). Fatty acids specifically related to the anisotropic properties of plasma membrane from rat urothelium. *Biochimica et biophysica acta*, 1483(1), 174–184. [https://doi.org/10.1016/s1388-1981\(99\)00173-0](https://doi.org/10.1016/s1388-1981(99)00173-0).
- Castillo-Arellano, J., Canseco-Alba, A., Cutler, S. J. y León, F. (2023). The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(7), 3271. <https://doi.org/10.3390/molecules28073271>.
- Curran, H. V., Freeman, T. P., Mokrysz, C., Lewis, D. A., Morgan, C. J. y Parsons, L. H. (2016). Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(5), 293–306. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.28>.
- Dain, A., Repossi, G., Das, U. N. y Eynard, A. R. (2010). Role of PUFAs, the precursors of endocannabinoids, in human obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 2(4), 1432–1447. <https://doi.org/10.2741/e203>
- Das U. N. (2021). Essential Fatty Acids and Their Metabolites in the Pathobiology of Inflammation and Its Resolution. *Biomolecules*, 11(12), 1873. <https://doi.org/10.3390/biom11121873>.
- de Melo Reis, R. A., Isaac, A. R., Freitas, H. R., de Almeida, M. M., Schuck, P. F., Ferreira, G. C., Andrade-da-Costa, B. L. D. S. y Trevenzoli, I. H. (2021). Quality of Life and a Surveillance Endocannabinoid System. *Frontiers in neuroscience*, 15, 747229. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.747229>.
- De Petrocellis, L., Melck, D., Bisogno, T., Milone, A. y Di Marzo, V. (1999). Finding of the endocannabinoid signalling system in Hydra, a very primitive organism: possible role in the feeding response. *Neuroscience*, 92(1), 377–387. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00749-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00749-0).
- Defagó M. D., Elorriaga, N., Eynard, A. R., Poggio, R., Gutiérrez, L., Irazola, V. E y Rubinstein A. L. (2019). Associations between major dietary patterns and biomarkers of endothelial dysfunction in two urban mid-sized cities of Argentina. *Nutrition*, 67-68:110521. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.002>
- Defagó, M. D. y Eynard, A. R. (2022). Potenciales de la nutrigenética en el abordaje y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Cordoba, Argentina)*, 79(2), 168–180. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n2.30289>.
- Eynard, A. R. y Repossi, G. (2019). Role of  $\omega$ 3 polyunsaturated fatty acids in diabetic retinopathy: a morphological and metabolically cross talk among blood retina barriers damage, autoimmunity and chronic inflammation. *Lipids in health and disease*,

- 18(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1049-9>.
- Fernández-Ruiz J. (2019). The biomedical challenge of neurodegenerative disorders: an opportunity for cannabinoid-based therapies to improve on the poor current therapeutic outcomes. *British journal of pharmacology*, 176(10), 1370–1383. <https://doi.org/10.1111/bph.14382>.
- Freitas, H. R., Ferreira, G. D. C., Trevenzoli, I. H., Oliveira, K. J. y de Melo Reis, R. A. (2017). Fatty Acids, Antioxidants and Physical Activity in Brain Aging. *Nutrients*, 9(11), 1263. <https://doi.org/10.3390/nu9111263>.
- Gujaska, J. H., Silczuk, A., Madejek, R. y Szulc, A. (2023). Exploring the Link Between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Cannabis Use Disorders: A Review. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 29, e939749. <https://doi.org/10.12659/MSM.939749>.
- Hasbi, A., Madras, B. K. y George, S. R. (2023). Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids in Depression and Anxiety: A Review. *Brain sciences*, 13(2), 325. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020325>.
- Hua, D. Y., Hindocha, C., Baio, G., Lees, R., Shaban, N., Morgan, C. J., Mofeez, A., Curran, H. V. y Freeman, T. P. (2023). Effects of cannabidiol on anandamide levels in individuals with cannabis use disorder: findings from a randomised clinical trial for the treatment of cannabis use disorder. *Translational psychiatry*, 13(1), 131. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02410-9>.
- Jhaveri, M. D., Richardson, D. y Chapman, V. (2007). Endocannabinoid metabolism and uptake: novel targets for neuropathic and inflammatory pain. *British journal of pharmacology*, 152(5), 624–632. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707433>.
- Kim, H. J. J., Zagzoog, A., Ceni, C., Ferrisi, R., Janz, N. y Laprairie, R. B. (2023). Dual Cannabinoid and Orexin Regulation of Anhedonic Behaviour Caused by Prolonged Restraint Stress. *Brain sciences*, 13(2), 314. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020314>.
- Kim, J., Li, Y. y Watkins, B. A. (2013). Fat to treat fat: emerging relationship between dietary PUFA, endocannabinoids, and obesity. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 104-105, 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2012.11.005>.
- Komarnytsky, S., Rathinasabapathy, T., Wagner, C., Metzger, B., Carlisle, C., Panda, C., Le Brun-Blashka, S., Troup, J. P. y Varadharaj, S. (2021). Endocannabinoid System and Its Regulation by Polyunsaturated Fatty Acids and Full Spectrum Hemp Oils. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5479. <https://doi.org/10.3390/ijms22115479>.
- Kra, G., Daddam, J. R., Moallem, U., Kamer, H., Kočvarová, R., Nemirovski, A., Contreras, G. A., Tam, J. y Zachut, M. (2022). Effects of omega-3 supplementation on components of the endocannabinoid system and metabolic and inflammatory responses in adipose and liver of peripartum dairy cows. *Journal of animal science and biotechnology*, 13(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s40104-022-00761-9>.
- Kra, G., Daddam, J. R., Moallem, U., Kamer, H., Mualem, B., Levin, Y., Kočvarová, R., Nemirovski, A., Contreras, A. G., Tam, J. y Zachut, M. (2023). Alpha-linolenic acid modulates systemic and adipose tissue-specific insulin sensitivity, inflammation, and the endocannabinoid system in dairy cows. *Scientific reports*, 13(1), 5280. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32433-7>.
- Leen, N. A., de Weijer, A. D., van Rooij, S. J. H., Kennis, M., Baas, J. M. P. y Geuze, E. (2022). The Role of the Endocannabinoids 2-AG and Anandamide in Clinical Symptoms and Treatment Outcome in Veterans with PTSD. *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)*, 6, 24705470221107290. <https://doi.org/10.1177/24705470221107290>.
- Lins, B. R., Anyaegbu, C. C., Hellewell, S. C., Papini, M., McGonigle, T., De Prato, L., Shales, M. y Fitzgerald, M. (2023). Cannabinoids in traumatic brain injury and related neuropathologies: preclinical and clinical research on endogenous, plant-derived, and synthetic compounds. *Journal of neuroinflammation*, 20(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02734-9>.

- Maldonado, R., Cabañero, D. y Martín-García, E. (2020). The endocannabinoid system in modulating fear, anxiety, and stress<sup>[P]</sup>. *Dialogues in clinical neuroscience*, 22(3), 229–239. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/rmaldonado>.
- Manzo, P. G., Martín, S., Uema, S., Charles, G., Montero Bruni, F., Núñez Montoya, S., Bertotto, M. E., Eynard, M., Armando, P. y Bustos Fierro, C. (2022). Caracterización de la problemática del uso terapéutico del Aceite de Cannabis en Córdoba, Argentina. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Cordoba, Argentina)*, 79(2), 123–131. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n2.30922>.
- Matias, I. y Di Marzo, V. (2007). Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 18(1), 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.11.006>.
- Mattelaer, N., Van der Schueren, B., Van Oudenhove, L., Weltens, N. y Vangoitsenhoven, R. (2024). The circulating and central endocannabinoid system in obesity and weight loss. *International journal of obesity (2005)*, 10.1038/s41366-024-01553-z. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01553-z>.
- Morgan, C. J., Page, E., Schaefer, C., Chatten, K., Manocha, A., Gulati, S., Curran, H. V., Brandner, B. y Leweke, F. M. (2013). Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 202(5), 381–382. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.121178>.
- Murray, C. J., Vecchiarelli, H. A. y Tremblay, M. È. (2023). Enhancing axonal myelination in seniors: A review exploring the potential impact cannabis has on myelination in the aged brain. *Frontiers in aging neuroscience*, 15, 1119552. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1119552>.
- Navarro, A., Muñoz, S. E., Lantieri, M. J., del Pilar Diaz, M., Cristaldo, P. E., de Fabro, S. P. y Eynard, A. R. (2004). Meat cooking habits and risk of colorectal cancer in Córdoba, Argentina. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 20(10), 873–877. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.06.008>.
- Navarro, A., Muñoz, S. E., Lantieri, M. J., Fabro, E. A. y Eynard, A. R. (1997). Composición de ácidos grasos saturados e insaturados en alimentos de consumo frecuente en Argentina. *Archivos latinoamericanos de nutricion*, 47(3), 276–281.
- Navarro A, Osella AR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Fabro EA and Eynard AR. (1998). Fatty acids, fibres and colorectal cancer risk in Córdoba, Argentina. *J Epidemiol Biostatistics*, 3: 415–422.
- Navarro, D., Gasparyan, A., Navarrete, F., Torregrosa, A. B., Rubio, G., Marín-Mayor, M., Acosta, G. B., Garcia-Gutiérrez, M. S. y Manzanares, J. (2022). Molecular Alterations of the Endocannabinoid System in Psychiatric Disorders. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 4764. <https://doi.org/10.3390/ijms23094764>.
- Niclis, C., Díaz, M.delP., Eynard, A. R., Román, M. D. y La Vecchia, C. (2012). Dietary habits and prostate cancer prevention: a review of observational studies by focusing on South America. *Nutrition and cancer*, 64(1), 23–33. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.630163>.
- Nouh, R. A., Kamal, A. y Abdelnaser, A. (2023). Cannabinoids and Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Therapeutic Potentials and Safety Concerns. *Pharmaceutics*, 15(4), 1151. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041151>.
- Oka, S., Yanagimoto, S., Ikeda, S., Gokoh, M., Kishimoto, S., Waku, K., Ishima, Y. y Sugiura, T. (2005). Evidence for the involvement of the cannabinoid CB2 receptor and its endogenous ligand 2-arachidonoylglycerol in 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced acute inflammation in mouse ear. *The Journal of biological chemistry*, 280(18), 18488–18497. <https://doi.org/10.1074/jbc.M413260200>.
- Osafo, N., Yeboah, O. K. y Antwi, A. O. (2021). Endocannabinoid system and its modulation of brain, gut, joint and skin inflammation. *Molecular biology reports*, 48(4), 3665–3680. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06366-1>.

- Park, Y. y Watkins, B. A. (2022). Dietary PUFAs and Exercise Dynamic Actions on Endocannabinoids in Brain: Consequences for Neural Plasticity and Neuroinflammation. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 13(5), 1989–2001. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac064>.
- Pasqualini ME, Berra MA, Yurawecz MP, Repossi G, Eynard AR. (2008). Dietary Manipulation of Precursor Polyunsaturated Fatty Acids Modulates Eicosanoid and Endocannabinoid Synthesis: A Potential Tool to Control Tumor Development. *Current Nutr Food Science*, 4(3), 161-175. <https://doi.org/10.2174/157340108785133356>
- Pou, S. A., Niclis, C., Eynard, A. R. y Díaz, M.delP. (2014). Dietary patterns and risk of urinary tract tumors: a multilevel analysis of individuals in rural and urban contexts. *European journal of nutrition*, 53(5), 1247–1253. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0627-2>.
- Rava, A. y Trezza, V. (2023). Emerging Roles of Endocannabinoids as Key Lipid Mediators for a Successful Pregnancy. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5220. <https://doi.org/10.3390/ijms24065220>.
- Reposi G, Dain A, Eynard AR. (2009). Dietary and clinical modification of PUFAs substrates for endocannabinoids: implications in human health and diseases. *Curr Nutr Food Sci*, 5(2), 112-125. <https://doi.org/10.2174/157340109788185571>
- Reposi G., Pasqualini, M. E., Das, U. N. y Eynard, A. R. (2017). Polyunsaturated Fatty Acids Differentially Modulate Cell Proliferation and Endocannabinoid System in Two Human Cancer Lines. *Archives of medical research*, 48(1), 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.01.009>.
- Rossato, M., Pagano, C. y Vettor, R. (2008). The cannabinoid system and male reproductive functions. *Journal of neuroendocrinology*, 20 Suppl 1, 90–93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01680.x>.
- Steiner, M. A. y Wotjak, C. T. (2008). Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in brain research*, 170, 397–432. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00433-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00433-0).
- Ullrich, O., Merker, K., Timm, J. y Tauber, S. (2007). Immune control by endocannabinoids - new mechanisms of neuroprotection?. *Journal of neuroimmunology*, 184(1-2), 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.11.018>.
- Vaz, A. R., Falcão, A. S. y Palomo, V. (2023). Editorial: Neurodegeneration, cell signaling and neuroreparative strategies, Volume II. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1198151. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1198151>.
- Voicu, V., Brehar, F. M., Toader, C., Covache-Busuioc, R. A., Corlatescu, A. D., Bordeianu, A., Costin, H. P., Bratu, B. G., Glavan, L. A. y Ciurea, A. V. (2023). Cannabinoids in Medicine: A Multifaceted Exploration of Types, Therapeutic Applications, and Emerging Opportunities in Neurodegenerative Diseases and Cancer Therapy. *Biomolecules*, 13(9), 1388. <https://doi.org/10.3390/biom13091388>.
- Woerdenbag, H. J., Olinga, P., Kok, E. A., Brugman, D. A. P., van Ark, U. F., Ramcharan, A. S., Lebbink, P. W., Hoogwater, F. J. H., Knapen, D. G., de Groot, D. J. A. y Nijkamp, M. W. (2023). Potential, Limitations and Risks of Cannabis-Derived Products in Cancer Treatment. *Cancers*, 15(7), 2119. <https://doi.org/10.3390/cancers15072119>.
- Zer-Aviv, T. M. y Akirav, I. (2016). Sex differences in hippocampal response to endocannabinoids after exposure to severe stress. *Hippocampus*, 26(7), 947–957. <https://doi.org/10.1002/hipo.22577>.
- Zhang, Y., Sun, Y., Yu, Q., Song, S., Brenna, J. T., Shen, Y. y Ye, K. (2024). Higher ratio of plasma omega-6/omega-3 fatty acids is associated with greater risk of all-cause, cancer, and cardiovascular mortality: A population-based cohort study in UK Biobank. *eLife*, 12, RP90132. <https://doi.org/10.7554/eLife.90132>.

**Originalidad:**

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

**Limitaciones de responsabilidad:**

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de sus autores.

**Conflicto de interés:**

Ninguno

**Fuentes de apoyo:**

El presente trabajo no contó con fuentes de financiación.

**Cesión de derechos:**

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autor 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.

## Comentario sobre el libro “Epigenética y Psiconeuro Endócrino Inmunología. Las dos caras de la revolución en curso en las ciencias de la vida” de los autores Francesco Bottaccioli y Anna Giulia Bottaccioli, Milano y Roma, Italia

*Comentário sobre o livro “Epigenética y Psiconeuro Endócrino Inmunología. Las dos caras de la revolución en curso en las ciencias de la vida” dos autores Francesco Bottaccioli y Anna Giulia Bottaccioli, Milano y Roma, Italia*

*Commentary on the book “Epigenética y Psiconeuro Endócrino Inmunología. Las dos caras de la revolución en curso en las ciencias de la vida” by Francesco Bottaccioli y Anna Giulia Bottaccioli, Milano y Roma, Italia*

*Aldo Renato Eynard<sup>1</sup>.*

1- Editor en Jefe de *Pinelatinoamericana*.

Médico, Magister, Doctor en Medicina.

Profesor Emérito, Universidad Nacional de Córdoba (Córdoba, Argentina). Instituto de Biología Celular, Campus, 5000. Córdoba, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0366-3112>. Correo de contacto: [aynard.pinelatinoamericana@gmail.com](mailto:aynard.pinelatinoamericana@gmail.com)

Fecha de Recepción: 2024-07-15 Aceptado: 2024-07-22

ARK: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s27968677/ar1wg21j4>



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

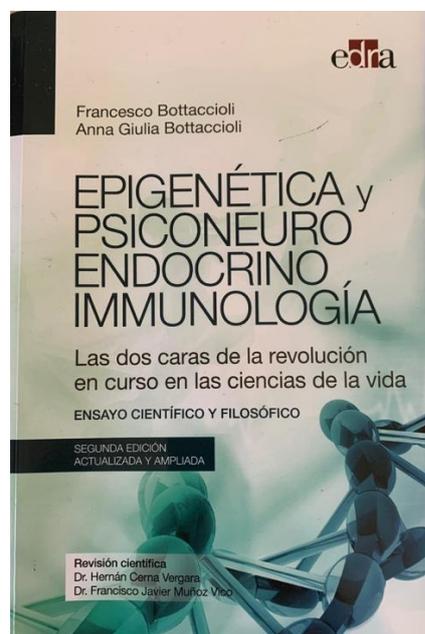
© 2024 *Pinelatinoamericana*

No es habitual consignar la conclusión de un comentario al inicio del mismo pero esto se justificará más abajo: se trata de un Libro de Texto, de estudio y lectura, imprescindible.

Los autores tienen una vasta experiencia en el campo PNEI/PINE/PNIE<sup>1</sup>. Francesco Bottaccioli, es Filósofo de la Ciencia, Psicólogo con orientación Neurocognitivo, Fundador y Presidente Honorario de la Sociedad Italiana de Psiconeuroendocrinoimmunología (SIPNEI). Es Académico en el post- Grado en la Università di Roma, Napoli, L'Aquila, y de otras Universidades italianas. Fundador de la prestigiosa Revista periódica *PNEI Review*. Es importante señalar que *PNEI Review* es el órgano oficial de la Sociedad Italiana de Psiconeuroendocrinoimmunología (SIPNEI), una asociación científica interprofesional europea que promueve el estudio y el cuidado del ser humano en su conjunto con una visión sistémica de la persona, su ambiente y sus vivencias. Desde hace ya varias décadas, fue uno de los pioneros del enfoque en Italia en particular y en Europa en general.

Anna Giulia Bottaccioli es Médica y Magister, Especialista en Medicina Interna, Académica en “Psicosomatica-Pnei” en la Facultad de Psicología de la Università Vita e Salute, San Raffaele, Milano, y en “Pnei en la Clinica” en el Post Grado de la Università di Roma, y en Napoli, L'Aquila y en Torino. Es miembro del Consejo Directivo Nacional de la Sociedad Italiana de Psiconeuroendocrinoimmunología (SIPNEI), Italia

Ambos investigan conjuntamente habiendo publicado numerosos artículos científicos en revistas *peer-reviewed*; además han publicado varios libros entre los cuales destaca *Psiconeuroendocrinoimmunologia e Scienza della cura integrata. Il Manuale*, Edra, Milano, traducido al inglés y al castellano.



**Figura N° 1.** Portada de la segunda edición de Bottaccioli, F. y Bottaccioli, M. G. (2023). *Epigenética y psiconeuroendócrino inmunología. Las dos caras de la revolución en curso en las ciencias de la vida*. (2da Edición). Grupo Asís Biomedica, SL, Zaragoza, España.

<sup>1</sup> Estos diversos acrónimos se usan de modo indistinto, en los diversos países y sus diferencias radican solo según modo en que se consigna la primera letra de las cuatro disciplinas principales de este enfoque.

**“Epigenética y psiconeuro endócrino inmunología. Las dos caras de la revolución en curso en las ciencias de la vida”** es la traducción al español de la 2da. edición (Editora Edra, SpA, Italia) actualizada y ampliada. En su Prólogo, los autores señalan que la obra ofrece al lector una síntesis, descripta en un lenguaje claro y preciso al alcance de todos los Miembros del Equipo de Salud, de los fundamentos principales de este cambio novedoso en curso ya desde hace más tres décadas. En el Libro se detallan recientes aportes de Biología Molecular que generan y brindan fundamentos a la Epigenética, enlazándola armónicamente con la fisiopatología de las personas en sus cuatros vertientes principales PINE/PNEI: psico, neuro, endócrino e inmunología.

A lo largo de sus 240 páginas, en un *crescendo* de menor a mayor complejidad, la obra se integra fluidamente en seis Capítulos, con diversos acápites en cada uno de ellos:

1. *Crisis y Cambios en las Ciencias de la Vida. Una visión general*
2. *La Revolución Epigenética*
3. *Epigenética: la Ciencia*
4. *La revolución PNEI*
5. *Psiconeuroinmunoendocrinología: La Ciencia*
6. *Cabos Suelos y Nuevos Caminos para recorrer*

A éstos capítulos se suman dos Apéndices, para aquellos ávidos lectores que deseen ahondar aún más en estas fascinantes temáticas:

*Apéndice Filosófico. Del Dualismo al Reduccionismo: de mal en peor*

*Apéndice Biológico. Dentro de los mecanismos epigenéticos.*

Cada uno de los Capítulos, cuyos contenidos no se pueden detallar más profundamente dada la extensión permitida para un Comentario Editorial, tienen una precisa apertura, desarrollo y cierre, que enlaza armónicamente con el siguiente, con una traducción al castellano prolija, minuciosa y bien curada. El libro está ilustrado con decenas de gráficos, imágenes, y cuadros sinópticos muy ilustrativos y fáciles de comprender.

Especial mención merece el contundente aporte bibliográfico, con los apellidos de los investigadores insertados en el texto y las citas completas de los mismos al final de los capítulos: las referencias que sustentan cada una de los conceptos, opiniones y conclusiones de los autores, siempre sencilla y claramente explicados, son actuales y de gran relevancia, muchas de ellas publicadas en prestigiosas revistas científicas de la mayor calidad y reconocimiento internacional. La riqueza bibliográfica ofrecida al lector estudioso y la contundencia y seriedad científica de las mismas se contraponen, como un “faro de guía”, a los clásicos “posteos” (perdónese éste y otros barbarismos) que pululan y contaminan las Redes, de ignotos autores, *influencers*, *like-hunters* y variopintos charlatanes, que practican acriticamente el *copy and paste*, de dudosa verosimilitud, sustraídas de Internet, con abtrusas traducciones del inglés original y peor interpretadas, causantes

de esta nueva intoxicación en curso que se ha caratulado con el neologismo *infoxicación*, causal posible ,incluso, de diversas iatrogenias.

El Libro está dedicado, consignan sus Autores, “*a todo aquel que aspira y trabaja para lograr un cambio en las ciencias humanas y en las profesiones sanitarias*”. Esto refiere, sin dudas, a todos y cada uno de los miembros del Equipo de Salud<sup>2</sup>, que si bien poseen grados diversos de formación en biología básica, la misma es suficiente para seguir con soltura el desarrollo de sus contenidos y enriquecerse con el natural ensamble con la epistemología y filosofía de la ciencia de la salud, que es lo que le brinda originalidad singular al Libro.

En conclusión, un texto con rico contexto, de lectura imprescindible para los profesionales e investigadores que practican el enfoque PNEI/PINE, pero también para aquellos Especialistas, que con mente abierta y curiosidad sin prejuicios puedan interiorizarse sobre este enfoque integrativo y sistémico de la Salud del individuo, de sus circunstancias vitales y del entorno donde transcurren su vida.

## Bibliografía

Bottaccioli, F. y Bottaccioli, M. G. (2023). *Epigenética y psiconeuroendócrino inmunología. Las dos caras de la revolución en curso en las ciencias de la vida*. (2da Edición). Grupo Asís Biomedía, SL, Zaragoza, España, ISBN 978-84-19844-04-0.

Navarro, A. y Del Campo, M. L. (2015). *Hacia una Didáctica de la Nutrición: herramientas pedagógicas para la Educación Alimentaria Nutricional*. Ed. Brujas, Córdoba, Argentina, ISBN 978-987-591-587-9.

### Originalidad:

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

### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de sus autores.

### Conflicto de interés:

Ninguno

### Fuentes de apoyo:

El presente trabajo no contó con fuentes de financiación.

### Cesión de derechos:

El autor de este trabajo cede el derecho de autor 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 responsables de su contenido y aprueba esta versión final.

<sup>2</sup> La Salud comprendida de un modo más abarcativo que la clásica definición de la OMS, “*La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades*”. Una concepción socio-ecológica de la salud la concibe como la magnitud en la que una persona o un grupo pueden por un lado, lograr sus aspiraciones y satisfacer sus necesidades y por el otro, modificar su entorno o afrontarlo saludablemente. Así, la salud sería un recurso aplicable a la vida cotidiana y no como el objetivo de esa vida. Es así un concepto positivo que se sustenta en los recursos sociales, y en la homeostasis psico física de las personas. Por ello implica una dinámica y equilibrada interacción entre los individuos y su entorno. Tiene carácter subjetivo y relativo y está influenciada por el contexto socio cultural en que tiene lugar, resultando en la “salud sentida” (Navarro y Del Campo, 2015).

## Enfermedad periodontal en gestantes asociada a neonatos de bajo peso. El estrés prenatal y sus consecuencias en el neurodesarrollo

*Doença periodontal em gestantes relacionada a neonatos de baixo peso. Estresse pré-natal e suas consequências*

*Periodontal disease in pregnant women related to low weight neonates. Prenatal stress and its consequences*

*Silvina Tasso<sup>1</sup>.*

### Resumen:

El embarazo induce modificaciones fisiológicas que requieren especial supervisión y cuidado. Durante esta etapa, las infecciones pueden ser de riesgo tanto para la mujer embarazada como para el embrión/ feto en desarrollo. En los últimos años se ha publicado una vasta documentación que vincula a las enfermedades periodontales con resultados adversos en el embarazo tales como bajo peso al nacer y nacimientos prematuros, ambas condiciones involucradas en dificultades del neurodesarrollo. Hay evidencias que indican que los microorganismos patógenos de la cavidad bucal son necesarios para la enfermedad periodontal pero no suficientes *per se*, por lo cual la embarazada requiere particular atención en cuanto a su genética y ambiente.

**Palabras Claves:** embarazo, enfermedad periodontal, bajo peso al nacer, neurodesarrollo.

### Resumo:

A gravidez induz alterações fisiológicas que requerem supervisão e cuidados especiais. Durante esta fase, as infecções podem ser arriscadas tanto para a mulher grávida como para o embrião/feto em desenvolvimento. Nos últimos anos, foi publicada extensa documentação ligando as doenças periodontais a resultados adversos da gravidez, como baixo peso ao nascer e nascimentos prematuros, ambas condições envolvidas em dificuldades de desenvolvimento neurológico. Existem evidências que indicam que os microrganismos patogênicos na cavidade oral são necessários para a doença periodontal, mas não suficientes por si só, razão pela qual as mulheres grávidas requerem especial atenção relativamente à sua genética e ambiente.

**Palabras chave:** subjetividade; criatividade; arte; ciência; psicanálise; diálogo; conflito; sublimação.

## Abstract:

Pregnancy induces physiological changes that require special supervision and care. Along this stage, infections can be risky for both the pregnant woman and the developing embryo/fetus. In recent years, extensive documentation has been published linking periodontal disease with adverse pregnancy outcomes such as low birth weight and premature births, both conditions involved in neurodevelopmental difficulties. There is evidence that indicates that pathogenic microorganisms in the oral cavity are necessary for periodontal disease but not sufficient *per se*, reason why pregnant women require particular attention regarding their genetics and environment.

**Keywords:** subjectivity; creativity; art; science; psychoanalysis; dialogue; conflict; sublimation.

1- Licenciada en Nutrición. Universidad Nacional de Buenos Aires. Argentina  
Docente Jefa de Cátedra. Universidad Nacional del Comahue, Centro Regional Universitario Bariloche. Argentina  
Docente Jefa de Trabajos Prácticos. Universidad Nacional del Comahue, Centro Regional Universitario Bariloche. Argentina  
Docente Escuela de Aprendizaje de Oficios N°2. Bariloche. Argentina  
Nutrición y adicciones. ASUMIR, comunidad terapéutica para rehabilitación de adictos. Dina Huapi. Argentina  
Centro Pediátrico Melipal. Bariloche. Argentina  
Instituto Médico Otorrinolaringológico. Bariloche. Argentina.  
Correo de contacto: [tymbariloche@gmail.com](mailto:tymbariloche@gmail.com).

**Fecha de Recepción:** 2024-02-22 **Aceptado:** 2024-05-04

**ARK:** <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s27968677/ctyrsu0jg>



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

© 2024 Pinelatinoamericana

## Introducción y objetivo

La excesiva práctica de la “medicina de las subespecialidades” incrementada en los últimos tiempos, plantea la necesidad de enfocar al ser humano como un todo a observar, interpretando desde su amplia magnitud las señales conjuntas provenientes tanto de la expresión de la psique, como las más evidentes y tangibles, las orgánicas. Ambas se interrelacionan siendo evidentes en la salud como en las enfermedades. Desde el encuadre de la homeostasis de Claude Bernard (1813-1878), a la actual propuesta de la alostasis de Peter Sterling (1940-), se abre un nuevo escenario que merece ser recorrido. Es dentro de este marco, que la pisco-neuroinmunoendocrinología (PINE/PNEI)<sup>1</sup> ocupa su imprescindible lugar, integrando en una mirada holística a los seres humanos en el desarrollo de sus condiciones fisiopatológicas. El ambiente, de esta manera, queda indefectiblemente relacionado a los sucesos de los individuos, surgiendo entonces el *ambiotoma*, que pone de manifiesto la variación en la expresión de los genes, campo de creciente investigación, la epigenética.

En este encuadre, al observar las circunstancias convergentes entre huésped y ambiente, es factible proponer que el sistema estomatognático y el resto del organismo se relacionan recíproca y constantemente para manifestarse de diversas maneras en salud y enfermedad.

El estrés prenatal puede ser resultante de infecciones sufridas durante el embarazo, por ello es de interés analizar los vínculos entre la enfermedad periodontal de la gestante con neonatos de bajo peso (peso menor a 2500g), y sus consecuencias en el desarrollo. Diversos metaanálisis apoyan esta relación entre enfermedad periodontal en la embarazada y consecuencias adversas en sus hijos, como bajo peso al nacer (Vergnes y Sixou, 2007; Teshome y Yitayeh, 2016; Yassin García et al., 2016; Porto et al., 2021). El bajo peso al nacer, a su vez se relaciona con otras complicaciones frecuentes como el retraso de crecimiento, trastornos motores y diversas complicaciones del desarrollo (Miller et al., 2018; Qi y He, 2021; Momany et al., 2023). Una de las posibles causas de riesgo de nacimientos de niños de bajo peso son las infecciones maternas sufridas durante el embarazo. Las mismas se vinculan con retraso de crecimiento intrauterino y perturbaciones del neurodesarrollo (Díaz y Barba, 2016). Dentro de las infecciones, la enfermedad periodontal es por lo tanto, una condición de riesgo.

Para comprender su etiología, aun hoy sin poder establecer firme causalidad entre enfermedad periodontal y eventos adversos en neonatos, es necesario observar los distintos factores implicados que han sido descriptos a lo largo de los años. Todos ellos coexisten en la cotidianidad de los individuos. Este es el propósito de la presente síntesis de la Monografía de la autora, en el Examen del Curso que se cita al pie, rendida y aprobada oportunamente con

---

<sup>1</sup> Los acrónimos PINE/PNEI son sinónimos, a los fines de este artículo.

máxima calificación<sup>2</sup>. Está orientado a revisar la vinculación existente entre bajo peso al nacer y condiciones del neurodesarrollo, proponiendo a la infección bucal como posible factor asociado.

El estrés prenatal y la enfermedad periodontal en gestantes, comparten factores de riesgo como infecciones, nivel de hormonas circulantes, aspectos sociales, sociodemográficos, conductas alimentarias, hábitos de consumo, estrés, genética, epigenética y ambiente intrauterino.

El embarazo es una condición biológica durante la cual la susceptibilidad a alteraciones en las encías se hace evidente, siendo diversas las causas. La enfermedad periodontal se caracteriza por la presencia de microorganismos principalmente gramnegativos en las zonas subgingivales, siendo la gingivitis la forma más leve. Las gestantes más propensas a desarrollar enfermedad periodontal son aquellas con condiciones preexistentes de hipertensión arterial, diabetes y obesidad, entre otras, debido a las modificaciones del sistema inmune y – a veces- por efectos adversos de la medicación prescripta.

Sin embargo, la gingivitis del embarazo o gingivitis gravídica es muy frecuente y afecta entre un 35–100% de todas las embarazadas (Herane et al., 2014) siendo la desinformación y la falta de prevención acerca de la salud bucal, algunos de los factores no biológicos muy predisponentes (Hernández-Gudiño et al., 2020).

## Enfermedad Periodontal

La clasificación de las enfermedades periodontales (2017), establece que la gingivitis del embarazo es un subtipo de gingivitis inducida por la placa y modificada por los cambios en los niveles de hormonas sexuales esteroideas características de la gestación (García San Juan et al., 2021). Consigna la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración, junto con la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia: *El embarazo en sí mismo no causa gingivitis, sino que agrava cuadros inflamatorios pre-existentes. En las embarazadas con control de placa excelente, su incidencia es prácticamente nula (0-0.03%)*. Esto impone la necesidad de incorporar a toda la población de embarazadas al control de placa, para que su evaluación alcance calificaciones al menos cercanas al excelente.

## Aspectos hormonales

Las hormonas femeninas fluctúan en las diversas etapas biológicas de la vida produciendo cambios en el periodonto, acentuado por la preexistencia de la placa bacteriana. Los niveles plasmáticos de progesterona aumentan durante el embarazo aproximadamente 10 veces en relación a la fase lútea del ciclo menstrual, y lo mismo ocurre con el estradiol que puede llegar a aumentar hasta 30 veces. Dichas hormonas poseen efecto modulador sobre la respuesta inflamatoria del huésped ante la agresión a la gingiva. Las mismas no son suficientes por sí solas para producir alteraciones gingivales, pero pueden actuar sobre la respuesta inflamatoria/inmunológica y en presencia de placa bacteriana contribuir indirectamente a desarrollar la enfermedad periodontal. La presentación de gingivitis durante el embarazo es

---

<sup>2</sup> Monografía presentada para aprobar el examen del Curso de “Psico neuro inmuno endocrinología”, FCEfYn, UNC, 2023, Córdoba, Argentina

significativamente mayor si se compara con la etapa post-parto (Rotemberg Wilf y Smaisik Frydman, 2009).

## Aspectos sociales

Otros factores involucrados, además de las variaciones hormonales e inmunes, comprenden el comportamiento o estilo de vida, los psicológicos-psicosociales, genéticos, familiares, sociodemográficos, y otros propios del huésped (Nunn, 2003; Alvear et al., 2010). La Academia Americana de Periodoncia define como factor de riesgo cualquier característica del individuo, aspecto de comportamiento o exposición ambiental, que cuando están presentes incrementan la probabilidad de que se desarrollen enfermedades periodontales, y si están ausentes, o controlados, reducen la probabilidad de que se conviertan en un elemento más de la cadena causal. La interacción de dos, o más factores de riesgo en una embarazada, pueden afectar su sistema inmune, responsable en gran parte del proceso destructivo que ocurre en la patogénesis de las periodontitis debido a que no se regula en forma adecuada y oportuna el proceso inflamatorio, tornándose crónico (Alonso Rosado et al., 2010; Eynard, 2021;).

## Aspectos sociales

La distribución de la enfermedad periodontal prevalece en los estratos sociales más bajos y con menor educación (Martínez Malavé et al., 2001; Alwaeli y Al-Jundi, 2005; Wandera et al., 2009; Vogt et al., 2012). Involucran tanto a la higiene, como a la falta de prevención necesaria. El estilo de vida comprende hábitos y comportamientos que son protectores de la salud, o pueden actuar como variables de riesgo en general para su morbilidad/ mortalidad. Dentro de estas variables se pueden observar el tabaquismo, el sedentarismo, el consumo de sustancias adictivas, y la alimentación (Sánchez-Artigas et al., 2021).

## Conductas Alimentarias

La gestación induce en muchas mujeres aumento del apetito, y al deseo de alimentos poco habituales (Matesanz-Pérez et al., 2008; Marchiori et al., 2023). En el primer trimestre de embarazo son frecuentes las náuseas y los vómitos relacionado a la secreción de gonadotropina coriónica humana y el aumento de estrógenos (Díaz Guzmán y Castellanos Suárez, 2004). Ambas pueden dificultar la higiene bucal, con la resultante acumulación de placa bacteriana. A su vez, los ácidos gástricos presentes en el vómito pueden erosionar el esmalte dental y deteriorar las encías.

La influencia de la alimentación poco saludable en el deterioro de la salud bucal proviene del consumo de alimentos ricos en hidratos de carbono simples y refinados, en grasas *trans*, y/o en ingredientes ultraprocesados, capaces de inducir inflamación *per se*. Esta respuesta inflamatoria participa en el desarrollo de la enfermedad periodontal (Chapple., 2009). Dentro de los hidratos de carbono, la ingesta excesiva de alimentos con alto índice glucémico, y de grandes cargas glucémicas están asociadas positivamente con inflamación (Rodríguez-Flores y Sandoval Herrera, 2023), siendo la fibra por el contrario, relacionada negativamente a este proceso (García-Casal y Pons-García, 2014). Se debe considerar también la presencia de productos finales de glicosilación avanzados, provenientes de reacción de Maillard, que han sido asociados a estrés oxidativo e inflamación de bajo grado (Voyer y Alvarado, 2019). Las grasas *trans*, producidas

durante el hidrogenado industrial de aceites vegetales (de maíz, soja, girasol), alteran las membranas celulares del endotelio, perturbando de esta manera la fisiología vascular (Almarza et al., 2007). Por otra parte, los ácidos grasos omega 3 han sido documentados en numerosos trabajos como antioxidantes. Existe copiosa información a favor del papel positivo de los ácidos grasos  $\omega$ -3, debido a sus efectos antioxidantes e inmunomoduladores (Mesa García et al., 2006; Haghiac et al., 2015)

Los alimentos con un alto procesamiento industrial son denominados *ultraprocesados* o *altamente procesados*. Una alimentación con alto contenido en ultraprocesados está asociada al desarrollo de alteraciones celulares que conducen al estrés oxidativo, promoviendo entonces la respuesta inflamatoria (Rodríguez Graña et al., 2015; Martínez Leo et al., 2021; Paula et al., 2022). El estrés oxidativo es definido como la presencia de factores prooxidativos (*ROS*, del inglés, especies reactivas de oxígeno, *RNS*, especies reactivas de nitrógeno) en mayor proporción que los factores antioxidantes. En esta condición, se producen modificaciones nocivas de moléculas biológicas como proteínas, ADN, y lípidos de las membranas. La generación de ROS en las células periodontales en respuesta a la placa bacteriana, contribuye al daño tisular presente en la enfermedad periodontal (Sedghi et al., 2021).

## Hábitos de consumo

El ambiente alimentario está compuesto por variados aspectos como la asequibilidad, los hábitos, los gustos, la disponibilidad, la publicidad, entre otros. La dieta occidental presenta gran consumo de productos procesados que son de gran densidad energética, pobre aporte nutricional, alta palatabilidad, fácil obtención y bajo costo. Ej.: galletitas saladas y dulces, panes industriales, aderezos, productos de copetín, carnes procesadas (salchichas, hamburguesas, bastoncitos de pescado), jugos de frutas adicionados con azúcares simples, etc. Dentro de ellos, se han reconocido más de 1000 sustancias químicas denominadas “*disruptores endócrinos*”, que se ingieren a lo largo de la vida, incluyendo la etapa intrauterina. La exposición a estos disruptores endócrinos constituye un factor de riesgo adverso para la salud en adultos, pero cuando esta exposición sucede en la gestación, las alteraciones epigenéticas que afectan de forma continua el epigenoma en la línea germinal, consigue transmitirse a futuras generaciones (Papalou et al., 2019).

Otros hábitos no alimentarios se presentan como el consumo de alcohol y tabaco, ambos proinflamatorios, que deben ser evitados durante el embarazo (García-Casal y Pons-García, 2014).

## Estrés prenatal, bajo peso y neurodesarrollo

El estrés percibido como amenaza, ya sea real o ficticia, condiciona respuestas fisiológicas en la gestante que van a impactar en el feto, generando a su vez reacciones que pueden ser adaptativas o no. Cuando las mismas son desadaptativas, posibilitan la acción constante y sostenida del estrés (Gaviria, 2006). El estrés sostenido, activa el eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófisis- corteza suprarrenal (entre otras vías como la autonómica, neurohipófisis, médula suprarrenal), promoviendo hipercortisolemia. La hipercortisolemia materna provoca un déficit de la enzima placentaria 11B hidroxisteroide deshidrogenasa tipo II, impidiendo la catalización a cortisona inactiva, pasando así a la circulación fetal (Díaz y Barba, 2016). Su asociación con el bajo peso al nacer ha sido documentada en varias publicaciones (Cherak et al., 2018, Ding et al., 2021). A

nivel bucal, el cortisol aumenta en la saliva y suero de personas con enfermedad periodontal, encontrándose precisamente elevado en periodontitis (Aguilar Cordero et al., 2014). En la placenta y el cerebro fetal, la inflamación y el estrés oxidativo (ambos presentes en estrés sostenido), provocan alteraciones del neurodesarrollo (Usui et al., 2023). Dentro de éstas dificultades, se describen con frecuencia trastorno del espectro autista, déficit de atención, trastornos del aprendizaje y discapacidad intelectual (Bleker et al., 2019; Van den Bergh et al., 2020; Pervanidou et al., 2022). Otros factores involucrados son los psicosociales, dentro de los cuales la violencia doméstica constituye una variable de estrés no documentada con frecuencia, y vinculada fuertemente al bajo peso al nacer (Shah et al., 2010). La convergencia de estrés e infecciones, estaría determinando la posibilidad tanto de bajo peso al nacer, como de eventos adversos relacionados al neurodesarrollo. (Ngo et al., 2022; Han et al., 2022; Momany et al., 2023)

## Genética

Existe evidencia acerca de la asociación entre la periodontitis y la activación de determinadas secuencias genéticas que codifican para mediadores de la respuesta inflamatoria en la patogenia de la enfermedad periodontal (Verdecia-Sánchez et al., 2017). Por ello, los estudios de patrón hereditarios juegan un papel esclarecedor para llegar a comprender el posible protagonismo genético de la enfermedad periodontal. (Rodrigo-Gómez et al., 2007; Cólica, 2024).

## Epigenética

Descrita como la modulación de la expresión de los genes sin cambios en la secuencia de ADN subyacente, constituye un pilar fundamental en los estudios que vinculan al estrés durante la gestación y sus efectos en la descendencia. Las alteraciones epigenéticas ocurridas en ese lapso, condicionarían la aparición de dificultades en el neurodesarrollo de la misma (Babenko et al., 2015; Monteleone et al., 2014; Rovasio y Battiato, 2023). La periodontitis materna puede afectar el curso y resultado del embarazo, dando lugar entre otros, a bajo peso al nacer. Esta enfermedad afectaría el epigenoma de la descendencia, pudiendo tener consecuencias para la salud en la vida adulta (Starzyńska et al., 2022). El aumento excesivo de citoquinas inflamatorias ocurridas en la enfermedad periodontal ha sido vinculado a modificaciones epigenéticas, hallándose esto documentado en tejidos como mucosa bucal, sangre periférica y gingiva (Jurdziński et al., 2020).

## Ambiente intrauterino

El concepto de ambiente intrauterino no solo se remite al entorno anatómico fisiológico donde se desarrolla el feto, que comprende al útero, la placenta, el cordón umbilical, el flujo fetoplacentario, la vascularización, el saco amniótico y el líquido amniótico, todos soportes para el sostén de la vida intrauterina. También incorpora las dinámicas y complejas situaciones fisiológicas moduladas por el entramado PINE/PNEI en salud y enfermedad.

Una editorial publicada por Instituto Karolinska (Bostanci, 2023), pone de manifiesto la necesidad de profundizar la investigación respecto de las enfermedades periodontales y la posible vinculación con el ambiente intrauterino. Este aspecto aún sigue siendo sujeto de amplio debate, que mayoritariamente señala que es un espacio aún poco investigado. Sin embargo desde los años '90s el modelo de asociación entre enfermedad periodontal y eventos adversos en el embarazo

denominado “Vía directa” continúa generando interrogantes. Plantea que se produce una translocación de bacterias de la biopelícula de la cavidad bucal, a través de la sangre, que colonizan las diversas membranas y fluidos de la unidad feto placentaria, causando respuesta inmune inflamatoria y perjudicando al embrión/feto. Otro modelo denominado “Vía indirecta” propone que la inflamación ocasionada por la enfermedad periodontal conduce a un aumento sistémico de mediadores de la respuesta inflamatoria, provenientes de la cavidad bucal y de la inducción de moléculas proinflamatorias características de fase aguda. Ambas vías directa e indirecta pueden converger, provocando perturbaciones en el embarazo.

El estudio del microbioma fetal continúa siendo un desafío (Kennedy et al., 2023). La placenta y el líquido amniótico aún suponen un interrogante (Panzer et al., 2023). Se han hallado fuertes similitudes entre los perfiles taxonómicos de placenta con los de la lengua, amígdalas, saliva y placa subgingival (Aagaard et al., 2014).

Todas las variables mencionadas vinculadas a la enfermedad periodontal en el embarazo que coinciden con los factores asociados al estrés prenatal, han sido relacionados en numerosos estudios con el bajo peso al nacer. Por ello es plausible interrelacionarlos y proponer que la enfermedad periodontal en gestantes sería un factor de riesgo para perturbaciones del neurodesarrollo que podrían expresarse negativamente en las diversas y futuras etapas de la vida del recién nacido.

## Conclusiones

La enfermedad periodontal como proceso inflamatorio crónico de la cavidad bucal tendría implicancias a nivel sistémico, exacerbando las enfermedades preexistentes como también generando un estado inflamatorio capaz de originar consecuencias adversas en el recién nacido y para su futuro. Dentro de estos resultados desfavorables se encontraría el bajo peso al nacer, a su vez vinculado a trastornos del neurodesarrollo. Por lo expuesto, se necesitan más estudios a fin de establecer la causalidad y generar mejores planes de prevención. En particular en los hábitos alimentarios, composición de los alimentos y en general en la higiene oral, la asistencia psicológica ante el estrés y la concientización del cuidado integral de las mujeres gestantes.

## Bibliografía

Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J. y Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*, 6(237), 237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>

Aguilar Cordero, M. J., Sánchez López, A. M., Mur Villar, N., García García, I., Rodríguez López, M. A., Ortégón Piñero, A. y Cortes Castell, E. (2014). Cortisol salival como indicador de estrés fisiológico en niños y adultos: revisión sistemática. *Nutrición*

*Hospitalaria*, 29(5), 960-968. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.29.5.7273>

Almarza, J., Souki, A., Cano, C., Fuenmayor, E., Albornoz, A., Aguirre, M. y Reyna, N. (2007). Ácidos grasos trans y riesgos cardiovascular. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 26(2), 87-91. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-02642007000200003&lng=es&tlng](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642007000200003&lng=es&tlng)

- Alonso Rosado, A., Pérez Gómez, R.M., Criado Pérez, L., Duque Alonso, N., Hernández Marcos, C., Hernández Martín, M., Lorenzo Rodríguez, V., Martín Muñoz, F. y Otín Reixa, I. (2010). Enfermedades periodontales durante el embarazo y su asociación con parto prematuro y bajo peso al nacimiento: Evidencias y controversias. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 22(2), 85-89. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852010000200004&lng=es&tlng=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852010000200004&lng=es&tlng=pt).
- Alvear, F. S., Vélez, M. E. y Botero, L. (2010). Factores de riesgo para las enfermedades periodontales. *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia*, 22 (1), 109-116. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-246X2010000200012&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-246X2010000200012&lng=en&tlng=es).
- Alwaeli, H. A. y Al-Jundi, S. H. (2005). Periodontal disease awareness among pregnant women and its relationship with socio-demographic variables. *International journal of dental hygiene*, 3(2), 74–82. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2005.00121.x>
- Babenko, O., Kovalchuk, I. y Metz, G. A. (2015). Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 48, 70–91. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.013>
- Bleker, L. S., de Rooij, S. R. y Roseboom, T. J. (2019). Prenatal Psychological Stress Exposure and Neurodevelopment and Health of Children. *International journal of environmental research and public health*, 16(19), 3657. <https://doi.org/10.3390/ijerph16193657>
- Bostanci, N. (2023). Periodontal health and pregnancy outcomes: Time to deliver. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 102(6), 648–651. <https://doi.org/10.1111/aogs.14548>
- Chapple, I. L. (2009). Potential mechanisms underpinning the nutritional modulation of periodontal inflammation. *Journal of the American Dental Association* (1939), 140(2), 178–184. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0131>
- Cherak, S. J., Giesbrecht, G. F., Metcalfe, A., Ronksley, P. E. y Malebranche, M. E. (2018). The effect of gestational period on the association between maternal prenatal salivary cortisol and birth weight: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 94, 49–62. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.04.023>
- Cólica, M. V. (2024). Implicancias del perfil genómico en la vulnerabilidad emocional: su potencial en la predicción y prevención de alteraciones de la salud mental. *Pinelatinoamericana*, 4(1), 58–79. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/44431>
- Díaz Guzmán, L. M. y Castellanos Suárez, J. L. (2004). Lesiones de la mucosa bucal y comportamiento de la enfermedad periodontal en embarazadas. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Ed. impresa)*, 9(5), 430-437. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1698-44472004000500009&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472004000500009&lng=es&tlng=es).
- Díaz, R. y Barba, F. (2016). Estrés prenatal y sus efectos sobre el neurodesarrollo. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 27 (4), 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.07.005>
- Ding, X., Liang, M., Wu, Y., Zhao, T., Qu, G., Zhang, J., Zhang, H., Han, T., Ma, S. y Sun, Y. (2021). The impact of prenatal stressful life events on adverse birth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 287, 406–416. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.083>
- Eynard, A. R. (2021). Inflamación de “bajo grado” en el Sistema Nervioso y estrés crónico: aspectos celulares y moleculares básicos en su fisiopatología. *Pinelatinoamericana*, 1(1), 3–11. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/35444>

- García San Juan, C. M., García Núñez, R. D. y San Juan Bosch, M. A. (2021). Clasificación de las condiciones y enfermedades periodontales y perimplantares desde una perspectiva evolutiva. *MediSur*, 19(4), 642-655. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=110829>
- García-Casal, M. N. y Pons-García, H. E. (2014). Dieta e inflamación. *Anales Venezolanos de Nutrición*, 27(1), 47-56. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-07522014000100009&lng=es&tlng=e](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522014000100009&lng=es&tlng=e)
- Gaviria A. S. L. (2006). Estrés prenatal, neurodesarrollo y psicopatología. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 35 (2), 210-224. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74502006000200006&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502006000200006&lng=en&tlng=es)
- Haghiac, M., Yang, X. H., Presley, L., Smith, S., Dettelback, S., Minium, J., Belury, M. A., Catalano, P. M. y Hauguel-de Mouzon, S. (2015). Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation Reduces Inflammation in Obese Pregnant Women: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial. *PLoS one*, 10(9), e0137309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137309>
- Han, J. H., Yoon, S. J., Lim, J. H., Shin, J. E., Eun, H. S., Park, M. S., Park, K. I. y Lee, S. M. (2022). The impact of neonatal morbidities on child growth and developmental outcomes in very low birth weight infants: a nationwide cohort study. *European journal of pediatrics*, 181(1), 197-205. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04177-x>
- Herane, B. M. A., Godoy, C. C. y Herane, C. P. (2014). Enfermedad periodontal y embarazo. Revisión de la literatura. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(6) 936-943. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70641-8](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70641-8)
- Hernández-Gudiño, M. J., Rylander-Yamada J., Roa-González, S. C., Rodríguez-López, D. M. y Morales-González, Y. (2020). Enfermedad periodontal durante el embarazo. *Rev Mex Med Forense*. 5 (Supl: 3):157-160. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=97760>
- Jurdziński, K. T., Potempa, J. y Grabiec, A. M. (2020). Epigenetic regulation of inflammation in periodontitis: cellular mechanisms and therapeutic potential. *Clinical epigenetics*, 12, 186. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00982-7>
- Kennedy, K. M., de Goffau, M. C., Perez-Muñoz, M. E., Arrieta, M. C., Bäckhed, F., Bork, P., Braun, T., Bushman, F. D., Dore, J., de Vos, W. M., Earl, A. M., Eisen, J. A., Elovitz, M. A., Ganai-Vonarburg, S. C., Gänzle, M. G., Garrett, W. S., Hall, L. J., Hornef, M. W., Huttenhower, C., Konnikova, L., ... Walter, J. (2023). Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. *Nature*, 613(7945), 639-649. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05546-8>
- Marchiori, G. N., Eynard, A. R. y Soria, E. A. (2023). Essential Fatty Acids along the Women's Life Cycle and Promotion of a Well-balanced Metabolism. *Current Women's Health Reviews*; Octubre, 11. <https://doi.org/10.2174/0115734048247312230929092327>
- Martínez Leo, E. E., Peñafiel, A. M., Hernández Escalante, V. M. y Cabrera Araujo, Z. M. (2021). Ultra-processed diet, systemic oxidative stress, and breach of immunologic tolerance. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 91-92, 111419. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111419>
- Martínez Malavé, L., Salazar, V. C. R. y Ramírez de Sánchez, G. (2001). Estrato social y prevalencia de Gingivitis en Gestantes. Estado Yaracuy, Municipio San Felipe. *Acta Odontológica Venezolana*, 39(1), 19-27. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-63652001000100005&lng=es&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652001000100005&lng=es&tlng=es)
- Matesanz-Pérez, P., Matos-Cruz, R. y Bascones-Martínez, A. (2008). Enfermedades gingivales: una revisión de la literatura. *Avances en*

- Periodoncia e Implantología Oral*, 20(1), 11-25. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852008000100002&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852008000100002&lng=es&tlng=es).
- Mesa García, M. D., Aguilera García, C. M. y Gil Hernández, A. (2006). Importancia de los lípidos en el tratamiento nutricional de las patologías de base inflamatoria. *Nutrición Hospitalaria*, 21(Supl. 2), 30-43. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112006000500004&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000500004&lng=es&tlng=es).
- Miller, S. E., DeBoer, M. D. y Scharf, R. J. (2018). Executive functioning in low birth weight children entering kindergarten. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 38(1), 98-103. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.147>
- Momany, A. M., Jasper, E., Markon, K. E., Nikolas, M. A. y Ryckman, K. K. (2023). Latent class analysis to characterize neonatal risk for neurodevelopmental differences. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 64(1), 100-109. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13671>
- Momany, A. M., Kamradt, J. M. y Nikolas, M. A. (2018). A Meta-Analysis of the Association Between Birth Weight and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of abnormal child psychology*, 46(7), 1409-1426. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0371-9>
- Monteleone, M. C., Adrover, E., Pallarés, M. E., Antonelli, M. C., Frasc, A. C. y Brocco, M. A. (2014). Prenatal stress changes the glycoprotein GPM6A gene expression and induces epigenetic changes in rat offspring brain. *Epigenetics*, 9(1), 152-160. <https://doi.org/10.4161/epi.25925>
- Ngo, N., Bhowmik, J. y Biswas, R. K. (2022). Factors Associated with Low Birthweight in Low-and-Middle Income Countries in South Asia. *International journal of environmental research and public health*, 19(21), 14139. <https://doi.org/10.3390/ijerph192114139>.
- Nunn M. E. (2003). Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology* 2000, 32, 11-23. <https://doi.org/10.1046/j.0906-6713.2002.03202.x>
- Panzer, J. J., Romero, R., Greenberg, J. M., Winters, A. D., Galaz, J., Gomez-Lopez, N. y Theis, K. R. (2023). Is there a placental microbiota? A critical review and re-analysis of published placental microbiota datasets. *BMC microbiology*, 23(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02764-6>
- Papalou, O., Kandaraki, E. A., Papadakis, G. y Diamanti-Kandarakis, E. (2019). Endocrine Disrupting Chemicals: An Occult Mediator of Metabolic Disease. *Frontiers in endocrinology*, 10, 112. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00112>
- Paula, W. O., Patriota, E. S. O., Gonçalves, V. S. S. y Pizato, N. (2022). Maternal Consumption of Ultra-Processed Foods-Rich Diet and Perinatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 14(15), 3242. <https://doi.org/10.3390/nu14153242>
- Pervanidou, P., Agorastos, A. y Chrousos, G. P. (2022). Editorial: Stress and Neurodevelopment. *Frontiers in neuroscience*, 16, 898872. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.898872>
- Porto, E. C. L., Gomes Filho, I. S., Batista, J. E. T., Lyrio, A. O., Souza, E. S., Figueiredo, A. C. M. G., Pereira, M. G. y Cruz, S. S. D. (2021). Periodontite materna e baixo peso ao nascer: revisão sistemática e metanálise [Maternal periodontitis and low birth weight: systematic review and meta-analysis]. *Ciencia & saude coletiva*, 26(suppl 3), 5383-5392. <https://doi.org/10.1590/1413-812320212611.3.32362019>
- Qi, Y. y He, J. (2021). Neurophysiologic Profiling of At-Risk Low and Very Low Birth-Weight Infants Using Magnetic Resonance Imaging. *Frontiers in physiology*, 12, 638868. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.638868>
- Rodrigo-Gómez, D., Oteo-Calatayud, A., Alonso-Rosado, A. y Bascones-Martinez, A. (2007). El papel de la genética en la aparición y desarrollo

- de la periodontitis: I: evidencias científicas de la asociación entre periodontitis y genética. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 19(2), 71-81., [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852007000300002&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852007000300002&lng=es&tlng=es).
- Rodríguez Graña, T., Peña González, M., Gómez Trujillo, N., Santisteban Lozano, Y. y Hernández Tamayo, M. (2015). Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. *Correo Científico Médico*, 19(4), 690-705. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812015000400009&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000400009&lng=es&tlng=es)
- Rodríguez-Flores, A. y Sandoval Herrera, V. (2023). Efectos biológicos de los azúcares libres en la salud. *Pinelatinoamericana*, 3(3), 217–233. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/43222>
- Rotemberg Wilf, E. y Smaisik Frydman, K. (2009). Manifestaciones periodontales de los estados fisiológicos de la mujer. *Odontoestomatología*, 11(13), 16-26. [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-93392009000200003&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392009000200003&lng=es&tlng=es).
- Rovasio, R. A. y Battiato, N. L. (2023). La epigenética y el Síndrome Fetal Alcohólico. *Pinelatinoamericana*, 3(2), 115–137. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/41804>
- Sánchez-Artigas, R., Sánchez-Sánchez, R., Sigcho-Romero, C. y Expósito-Lara, A. (2021). Factores de riesgo de enfermedad periodontal. *Correo Científico Médico*. 2021; 25 (1) <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/articulo/view/3585>
- Sedghi, L. M., Bacino, M. y Kapila, Y. L. (2021). Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 766944. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.766944>
- Shah, P. S., Shah, J. y Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW Births (2010). Maternal exposure to domestic violence and pregnancy and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Journal of women's health* (2002), 19(11), 2017–2031. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2051>
- Starzyńska, A., Wychowański, P., Nowak, M., Sobocki, B. K., Jereczek-Fossa, B. A. y Słupecka-Ziemilska, M. (2022). Association between Maternal Periodontitis and Development of Systematic Diseases in Offspring. *International journal of molecular sciences*, 23(5), 2473. <https://doi.org/10.3390/ijms23052473>
- Teshome, A. y Yitayeh, A. (2016). Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. *The Pan African medical journal*, 24, 215. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.24.215.8727>
- Usui, N., Kobayashi, H. y Shimada, S. (2023). Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5487. <https://doi.org/10.3390/ijms24065487>
- Van den Bergh, B. R. H., van den Heuvel, M. I., Lahti, M., Braeken, M., de Rooij, S. R., Entringer, S., Hoyer, D., Roseboom, T., Räikkönen, K., King, S. y Schwab, M. (2020). Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 117, 26–64. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.003>
- Verdecia-Sánchez, Y., Pardías-Milán, L., Puebla-Pérez, Z., Verdecia-Virella, A. y Vega-Labrada, C. (2017). Conexión entre enfermedad periodontal y genética. Revisión bibliográfica. *MULTIMED*, 19(5), 949-961. <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/452>
- Vergnes, J. N. y Sixou, M. (2007). Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a

meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 196(2), 135.e1–135.e1357. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.028>

Vogt, M., Sallum, A. W., Cecatti, J. G. y Morais, S. S. (2012). Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reproductive health*, 9, 3. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-9-3>

Voyer, L. E. y Alvarado, C. (2019). Reacción de Maillard: Efectos patogénicos. *Medicina (Buenos Aires)*, 79(2), 137-143. [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802019000300008&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000300008&lng=es&tlng=es).

Wandera, M., Engebretsen, I. M., Okullo, I., Tumwine, J. K., Astrøm, A. N. y PROMISE-EBF Study Group (2009). Socio-demographic factors related to periodontal status and tooth loss of pregnant women in Mbale district, Uganda. *BMC oral health*, 9, 18. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-9-18>

Yassin García, S. A., Alonso Rosado, A., García López, M., García Moreno, M. E., Pérez Gómez, R. M. y Bascones Martínez, A. (2016). Enfermedad periodontal y resultados adversos del embarazo: revisión de la literatura. Parte II. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 28(3), 137-145. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852016000300004&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852016000300004&lng=es&tlng=es).

#### Originalidad:

Este artículo es una síntesis de la Monografía presentada para aprobar el examen del Curso de "Psico neuro endocrinología", FCEFYN, UNC, 2023, Córdoba, Argentina.

#### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de su autora.

#### Conflicto de interés:

Ninguno

#### Fuentes de apoyo:

El presente trabajo no contó con fuentes de financiación.

#### Cesión de derechos:

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

#### 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.