



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA



Facultad  
de Psicología

**RELACIÓN ENTRE MARCADORES INMUNOLÓGICOS Y ESTILOS DE  
AFRONTAMIENTO**

T E S I S

*QUE PARA OBTENER EL GRADO DE*

**LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

*P R E S E N T A*

Adriana Montserrat Roldán Navarro

*Director de tesis:* Dr. Benjamín Domínguez

*Revisor de tesis:* Dr. Samuel Jurado

*Sinodales:* Mtra. Irma Zaldívar Martínez

Dra. Dolores Rodríguez Ortiz

Dr. Ariel Vite Sierra



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	4
<i>Estrés.....</i>	<i>10</i>
<i>Sistema inmunológico, estados afectivos, estrés y conducta.....</i>	<i>15</i>
<i>Sistema inmune y enfermedades psiquiátricas.....</i>	<i>19</i>
<i>Sistema inmunológico e intervenciones psicológicas.....</i>	<i>20</i>
<i>Estilo de enfrentamiento.....</i>	<i>24</i>
<i>Sistema inmunológico y estilo de enfrentamiento.....</i>	<i>26</i>
<i>Dolor crónico.....</i>	<i>30</i>
<i>Sistema inmunológico y dolor crónico.....</i>	<i>33</i>
<i>Sistema inmunológico, estilo de enfrentamiento y dolor.....</i>	<i>36</i>
<i>Interleucina 6 (IL-6).....</i>	<i>37</i>
<i>Mediciones en saliva.....</i>	<i>38</i>
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
Objetivo.....	39
Objetivos específicos.....	39
Pregunta de investigación.....	40
Justificación.....	40
Hipótesis.....	40
Variables.....	40

MÉTODO.....	42
Participantes.....	42
Aparatos e instrumentos.....	43
Diseño.....	45
Procedimiento.....	45
Análisis de la IL-6.....	46
Análisis de datos.....	47
RESULTADOS.....	48
Variables sociodemográficas.....	48
Estilos de Enfrentamiento.....	51
Ansiedad y depresión.....	52
Calidad Subjetiva de sueño.....	53
Variables del dolor.....	53
IL-6.....	54
DISCUSIÓN.....	56
CONCLUSIONES.....	60
REFERENCIAS.....	61

Esta tesis se realizó con el apoyo del proyecto PAPIIT IT304711-3. *Adaptación y valoración de eficacia clínica de dispositivo portátil mexicano para la medición de la variabilidad de frecuencia cardíaca como un biomarcador amigable del componente emocional en dolor crónico: abordaje transdisciplinario y translacional.*

## Resumen

En este estudio, se ha enfocado la atención en la interleucina 6, los estilos de enfrentamiento y el dolor crónico (intensidad del dolor y antigüedad), calidad subjetiva de sueño, depresión y ansiedad. Se evaluaron estos factores en 11 pacientes con dolor crónico y 11 personas sin dolor. A cada uno de los participantes se les pidió una muestra de saliva para medir su interleucina 6 (IL-6), y respondieron la sección de Enfrentamiento como Rasgo y la sección de enfrentamiento situacional ante Salud de la Escala Multidimensional-Multisituacional de Estilos de Enfrentamiento (EMMEE) de Reyes Lagunes y Góngora Coronado (1998), los *Inventarios de Depresión y Ansiedad de Beck estandarizados para población mexicana* (Jurado, et. al., 1998; Robles et al 2001), y un Cuestionario de Calidad Subjetiva de Sueño (Pineda et al, 2011). No se encontraron diferencias en el nivel de IL-6 entre el grupo de dolor y el de no dolor, ni alguna correlación con estilos de enfrentamiento, depresión, ansiedad o calidad de sueño. Variables como el índice de Masa Corporal y el ejercicio no explicaron tampoco las diferencias. Se encontraron diferencias significativas entre los Estilos de enfrentamiento utilizados por pacientes con dolor crónico en comparación con las personas sin dolor. También se encontraron mayores niveles de depresión y de ansiedad en el grupo de dolor crónico.

## Introducción

La psiconeuroinmunología estudia y analiza los mecanismos de interacción y comunicación de las funciones mentales con los tres responsables de mantener la homeostasis del organismo: el sistema nervioso, el endócrino y el inmune (Gómez, Escobar, 2002). Esta comunicación utiliza un lenguaje bioquímico mediante sustancias producidas por los propios sistemas, tales como hormonas, neurotransmisores y citocinas (Felten, 2000; Heinze 2001).

Los sistemas endócrino e inmune son biosensores que constantemente monitorean el cuerpo y su entorno para afinar el crecimiento celular, el metabolismo y la conducta. Estos sistemas coordinan los mecanismos adaptativos del cuerpo. Esta adaptación es necesaria para el crecimiento y la sobrevivencia, permitiendo al cuerpo resistir a los estresores impuestos por agresiones como condiciones ambientales extremas,

exposición a patógenos, o recursos nutricionales limitados. La adaptación requiere no sólo de acciones positivas, sino más de lo que creemos, requiere de acciones negativas de regulación hacia abajo, como la resistencia inducida por citocinas a las acciones de hormonas y factores de crecimiento. Esta resistencia inducida por citocinas es crítica para frenar la actividad de factores de crecimiento y para mantener la homeostasis. La homeostasis es un balance cuidadosamente controlado entre respuestas a los efectos perjudiciales de estresores ambientales y patológicos (tanto internos como externos) y la energía para el crecimiento normal, desarrollo y eventual mantenimiento del estatus quo. El intrincado balance mantenido por la homeostasis es parcialmente coordinado por la secreción y acción de hormonas (Frystyk, 2004; Valverde et al., 2005) y citoquinas (Hehlgans y Pfeffer, 2005; Valverde et al., 2005). Por ejemplo, agentes infecciosos son percibidos por el sistema inmunológico, el cual a su vez puede iniciar señales de estrés en la forma de citoquinas pro-inflamatorias que actúan no sólo en leucocitos, sino también en otros tejidos, incluyendo el cerebro. La confianza en la liberación de hormonas y citoquinas para la homeostasis es necesaria para coordinar la multitud de procesos que simultáneamente ocurren en organismos complejos. Tal confianza en sistemas biosensores es única y diferente de la regulación del crecimiento de organismos más simples que responden a estímulos ambientales únicamente con una habilidad limitada de comunicarse entre células.

Por décadas, los sistemas endócrino e inmune fueron muy estudiados independientemente uno del otro. Sin embargo, ahora es claro que los dos sistemas interactúan en muchos niveles para crear una intrincada red que controla todo, desde la conducta animal hasta el crecimiento corporal y la progresión del cáncer. Las citoquinas proinflamatorias actúan en el cerebro para causar la conducta de enfermedad (Kelley et al., 2003) y contribuyen a los síntomas depresivos (Schiepers et al., 2005). Actúan en los músculos esqueléticos para causar debilitamiento (Spate, Schulze, 2004) y en células cancerosas para suprimir proliferación o inducir muerte celular (Mocellin et al., 2005; Wajant et al., 2005). Aunque hay diferencias en las últimas consecuencias en las células, todos estos efectos comparten un mecanismo en

común: resistencia al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) inducida por citoquinas proinflamatorias. La resistencia hormonal puede ser más común de lo que en un principio se creía, pues ahora está quedando claro que las citoquinas proinflamatorias pueden inducir resistencia a muchas hormonas importantes además del IGF, incluyendo la insulina (Hotamisligil, 2003), glucocorticoides (Avitsur et al., 2005; Silverman et al., 2005) y hormona del crecimiento (Lang et al., 2005).

Tanto por los conocimientos aportados experimentalmente como por observaciones clínicas (enfermedades inmunes asociadas a enfermedades mentales, mayor incidencia de las mismas en personas que padecen estrés y depresiones, etc.), se puede afirmar que las enfermedades son el resultado de la interacción entre múltiples factores, que dependen tanto del agente agresor (bacterias, virus, agentes carcinógenos), como del organismo agredido (características genéticas, endócrinas, nerviosas, inmunológicas, emocionales, cognoscitivas y de comportamiento; edad, género, experiencias de vida; y factores psicosociales, como el apoyo personal y la percepción de control) (Felten, 2000; Kemeny, Gruenewald, 2000).

Desde los años veinte se comenzaron a hacer trabajos correspondientes a la psiconeuroinmunología, los investigadores soviéticos Metalnikov y Chorine trabajaron en el condicionamiento de respuestas inmunológicas (Metalnikov, Chorine, 1928a y 1928b; en Ader, 1991). Sin embargo esta ciencia comenzó a ser conocida hasta los trabajos de Ader y Cohen (1975) en la década de los setenta, y la publicación de una monografía sobre el tema por parte de Ader en 1981, titulada "Psychoneuroimmunology" (Ader, 1981). En éste, proveía evidencia de interacciones clínicamente significativas entre el sistema nervioso central y varios procesos inmunes. Una década más tarde, Ader reveló varios datos referentes a los caminos neuroanatómicos, neuroquímicos y neuroendócrinos y del sistema inmune (Ader, Felton y Cohen, 1991; en Sheikh 2002). Esta influencia en la actividad inmune proveía un mecanismo para tomar en cuenta acerca de cómo, en parte, factores psicológicos y cognitivos podían afectar o modificar el funcionamiento de los procesos curativos (Hall, 1983; en Sheikh 2002).

Factores psicosociales como el duelo, el divorcio, la depresión y el estrés académico se acompañan de alteraciones en los parámetros de reactividad inmune (Kemeny, Gruenewald, 2000); los factores estresantes activan el sistema nervioso central (SNC), y con él, al eje hipotalámico -hipofisario- adrenal (HHA) y al sistema nervioso autónomo (SNA) (Felten, 2000), los cuales a su vez ejercen influencia sobre el sistema inmune; lo anterior indica una clara relación entre los estresores y el sistema inmune; y por lo tanto, la participación de los circuitos neurales en la modulación de la reactividad inmune (Felten, Cohen, Ader, Felten, Carlson, Roszman, 1991).

Los trabajos sobre el condicionamiento sugieren que el sistema nervioso, específicamente el sistema límbico, el eje HHA y el SNA, están involucrados en la modulación de la respuesta inmune (Felten, 2000); además el SNC también es capaz de detectar alteraciones en la reactividad inmune, mediante un sistema sensorial molecular y, después de la detección, es capaz de iniciar un cambio en la respuesta inmune en presencia de los estímulos condicionados (Ader, Cohen, 1991).

Existe un circuito nervioso, integrado por la corteza límbica, las regiones límbicas del prosencéfalo, el hipotálamo y los núcleos autónomos del tallo cerebral. Que regula el flujo autónomo y neuroendócrino y que con ello, contribuye a modular al sistema inmune (Felten, Cohen, Ader, Felten, Carlson, Roszman, 1991).

Los órganos del sistema inmune son también órganos terminales de la inervación autónoma directa (Felten, Cohen, Ader, Felten, Carlson, Roszman, 1991; Sternberg, 2000), especialmente del sistema nervioso simpático, el cual mantiene una inervación noradrenérgica de la vasculatura y parénquima de la médula ósea, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos; las fibras simpáticas arborizan dentro de compartimientos específicos de los órganos linfáticos, o bien terminan en la proximidad de una gran variedad de células blanco del sistema inmune (Felten, 2000), incluyendo los macrófagos, los linfocitos T (CD4+ y CD8+), los granulocitos y las células asesinas naturales. La denervación simpática de los órganos inmunes trae como consecuencia



un incremento en la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas e inflamatorias (Sternberg, 2000).

La regulación del SNC sobre el sistema inmune también se realiza de forma indirecta a través del hipotálamo, pues ahí llegan fibras provenientes del núcleo parabraquial, la sustancia gris periacueductal, la formación reticular del tallo cerebral, numerosos núcleos hipotalámicos, las áreas límbicas del prosencéfalo, así como de la formación hipocámpica (Heinze, 2001), el septum y las áreas asociativas corticales; y del hipotálamo emergen fibras que hacen sinapsis con neuronas preganglionares (Felten, et al, 1991).

Cabe destacar que estas regiones tienen funciones similares; algunas de ellas son áreas implicadas en la regulación visceral, autónoma, neuroendócrina; otras, como las áreas corticales y del sistema límbico del prosencéfalo, median los procesos afectivos y cognoscitivos y, por consiguiente, pueden estar involucrados en la respuesta a los estresores, en los estados y desórdenes afectivos (Kemeny, Gruenewald, 2000), y en el condicionamiento afectivo (Felten et al, 1991). Las lesiones provocadas a estos sitios del SNC provocan alteraciones en las respuestas de las células del sistema inmune. Además, esas regiones también responden a estímulos del sistema inmune, por ejemplo a la inmunización o a las citocinas, con modificaciones en la actividad neural y en el metabolismo y secreción de monoaminas (Giovambattista, Chisari, Gaillard, Spenidi, 2000; Felten et al, 1991). Por todo esto, podemos concluir que la comunicación entre los sistemas nervioso e inmune es bidireccional, y se realiza a través de mediadores, como las hormonas, los neurotransmisores, los neuropéptidos (Sternberg, 2000), las quimioquinas, los factores de crecimiento (Levite, 2001) y las citocinas, los cuales interactúan con receptores ubicados en las células de ambos sistemas (Felten, 2000; Felten et al, 1991; Sanders, Powell-Oliver, 1992).

Se ha demostrado que algunas citocinas son capaces de comunicarse con sitios específicos del hipotálamo, sistema límbico y con los núcleos autonómicos del tallo cerebral en forma directa e indirecta; inducen así cambios específicos en el

metabolismo central y secreción de las monoaminas y en la actividad eléctrica de las neuronas (Felten et al, 1991; Giovambattista et al, 2000)

Las citocinas son mediadores proteicos secretados por células del sistema inmune, por células vasculares endoteliales, por astrocitos y microglia del SNC e incluso por algunas neuronas (Felten DL, 2000; Becher, Barker, Owens, Antel, 1998). Las citocinas a veces actúan localmente como secreciones paracrinas (por ej. la interleucina-2), en otras ocasiones actúan a distancia como hormonas (por ej. la interleucina 1b), y en otras, se desempeñan como neuromoduladores centrales (Heinze, 2001). Sus funciones son regular la respuesta inmune a una lesión o una infección (Becher et al, 1998), y generar señales para el crecimiento, diferenciación, activación y muerte celular dentro del sistema inmune.

Las citocinas establecen contacto con el cerebro mediante el sistema vascular, debido a que pueden cruzar la barrera hematoencefálica y penetrar al SNC por las estructuras circunventriculares (Heinze, 2001; Felten, Cohen, Ader, Felten, Carlson, Roszman, 1991); las estructuras nerviosas que más rápidamente se activan con la presencia de las citocinas son los paraganglios y el núcleo del tracto solitario. El principal mecanismo que utilizan las citocinas para comunicarse con el cerebro es la activación de segundos mensajeros y sus respectivas enzimas, entre ellos el óxido nítrico y su sintasa, y la prostaglandina y su enzima, la cicloxigenasa (Sternberg, 2000).

Los principales efectos de las citocinas sobre el SNC se ejercen a nivel neuroquímico, pues provocan aumento en los metabolitos de la serotonina y de la norepinefrina. Mediante los cambios neuronales, las citocinas son capaces de generar cambios conductuales importantes, dirigidos específicamente a la adaptación y al mantenimiento de la homeostasis, como el aumento del sueño, la fatiga, la disminución del apetito y del deseo sexual (Heinze, 2001).

Las citocinas también parecen desempeñar un papel determinante en los trastornos psiquiátricos, particularmente en la depresión, la esquizofrenia y en la enfermedad de Alzheimer; en esta última se ha observado un aumento en la concentración de

interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), las cuales se han correlacionado con incrementos en la síntesis de las proteínas amiloides; por lo que se les puede considerar como uno de los factores determinantes de esta enfermedad (Becher et al, 1998). Más adelante se abordarán a detalle los hallazgos que ha habido en esta área.

Las citocinas pueden provocar aumentos en los niveles sanguíneos de glucocorticoides, al mismo tiempo que se incrementa el pico de la respuesta inmune de muchos antígenos; este incremento es atribuido al aumento del factor liberador de glucocorticoides derivado de los linfocitos y de la IL-1 (Felten et al, 1991).

Otro tipo de citocinas son los interferones, los cuales interactúan con receptores específicos de numerosas células. Este tipo de moléculas inmunes, especialmente los interferones alfa y beta, pueden inducir la producción de corticosteroides en las células de la glándula suprarrenal. Los interferones también actúan como neuromoduladores, el interferón alfa aumenta la excitabilidad de neuronas en cultivo y altera la actividad eléctrica de neuronas en muchas regiones (corteza cerebral, hipocampo dorsal, hipotálamo dorsal, hipotálamo ventromedial y núcleos parafasciculares talámicos) (Felten et al, 1991).

### ***Estrés***

Hasta antes de la Teoría Polivagal (Porges 1995, 2001, 2007), la cual se abordará más adelante, se consideraba que los principales cambios durante una respuesta a situaciones de estrés mental ocurren en el eje Hipotálamo-Pituitaria-Suprarrenal (Blalock, 1984). Se sabe que el estrés incrementa la producción de hormonas como la adrenalina y los glucocorticoides, incluyendo cortisol (Sapolsky et al., 2000), los cuales ejercen un efecto inhibitor en la respuesta inmune (Zambrano, 1998). Aunque esta respuesta es protectora a corto plazo, la activación crónica o recurrente puede causar desregulación del eje HPA y del cortisol, provocando efectos perjudiciales con implicaciones para la salud (Cannon, 1932; Seeman and McEwen, 1996; Uchino et al.,

1996). Los mecanismos identificados que dan cuenta de esta respuesta se han asociado a:

- a) La menor actividad de células natural killer (NK) (Levy, Herberman, Lippman, D'Angelo, Lee, 1991; en Navas, Villegas, Hurtado, 2007),
- b) una menor respuesta proliferativa de linfocitos periféricos a lectinas vegetales y anticuerpos monoclonales contra sus receptores (Andersen, Farrar, Golden-Kreutz, Kutz, MacCallum, Courtney, 1998 en Navas, Villegas, Hurtado, 2007),
- c) expresión disminuida del complejo mayor de histocompatibilidad clase I por medio de la elevación del TNF $\alpha$ , que conlleva a fallas en la detección de células tumorales (Holden, Pakula, Mooney, 1998; en Navas, Villegas, Hurtado, 2007).

La Teoría Polivagal (Porges; 1995, 2001, 2007) propone un énfasis en los aspectos neurológico adaptativos y sociales, ya que desde este enfoque, el espectro de las conductas afectivas y sociales (incluyendo los estados de salud-enfermedad) depende de la habilidad del organismo para regular la homeostasis visceral (Chambers & Allen, 2007; Domínguez, 2007) y que esta habilidad está determinada por la evolución.

De manera muy general puede decirse que la Teoría postula que las conductas adaptativas están conformadas por la participación de distintos sistemas cuya integración ha sido influida por el desarrollo filogenético (Berntson, et al., 2007) y por lo tanto tienen una representación muy específica en la organización morfofuncional neural (Chambers & Allen, 2007). De acuerdo con Porges (2007) esta organización está basada en el control de la actividad cardíaca por parte del sistema nervioso central (SNC) y en el desarrollo de complejos sistemas nerviosos de realimentación que se manifiestan en la fuerte relación que existe entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y muchos procesos conductuales, fisiológicos, psicológicos y de salud.

Otro punto importante es que la teoría más que proponer una “activación” lineal de la rama autonómica simpática o un sistema equilibrado basado en las influencias

opuestas de las vías simpáticas y parasimpáticas, propone una activación nerviosa basada en el involucramiento de diferentes estructuras neurales de acuerdo a un orden filogenéticamente jerarquizado. Estos sistemas han evolucionado de tal forma que es posible reaccionar a las situaciones amenazantes utilizando una estrategia que facilita la rápida transición entre estados de activación fisiológica y estados de calma y recuperación (Domínguez, 2007; Porges, 2001). Dicha estrategia se basa en la influencia del nervio vago sobre la actividad cardiaca, pues al regular su función, determina la disponibilidad en el organismo de recursos metabólicos para la movilización, el crecimiento y la restauración. Así pues, su control permite al organismo permanecer calmado en ambientes seguros; movilizarse para las conductas de lucha-huida en ambientes amenazantes o bien inmovilizarse para fingirse muerto o evitar la expresión conductual (Porges, 2001; Porges et al., 2005).

De esta forma el control vagal de la actividad cardiaca es un logro filogenético que permite a los mamíferos superiores y en especial a los seres humanos, regular su homeostasis a través de mayor activación parasimpática. La organización nerviosa de este mecanismo implica la participación de sistemas de modulación con conexiones en áreas superiores del cerebro y la corteza cerebral (Berntson et al. 2007; Domínguez, 2007; Porges, 2007).

De acuerdo con esta teoría, el desarrollo filogenético para el logro de esta adquisición está integrado por tres fases:

**a) Uso del vago visceral no mielinizado.** Es la estrategia adaptativa más antigua, se relaciona con el funcionamiento de una rama del nervio vago que emerge del núcleo dorsal del tallo cerebral. Integra estrategias de enfrentamiento basadas en la inmovilización, fingirse muerto, la “desconexión” conductual y el síncope. Esta organización nerviosa es compartida por muchos vertebrados y es característica de los reptiles; en los mamíferos superiores se usa sólo en presencia de eventos percibidos como una amenaza o un peligro que rebasa las estrategias de las que el organismo dispone. Su actividad se asocia con lesiones gástricas, bradicardia y

apnea. El uso continuo de esta estrategia de adaptación se basa en la actividad de sistemas cerebrales implicados en la inhibición del sistema simpático-adrenal y la instalación del estado depresivo (Sapolsky, 2003). Además puede resultar letal para los mamíferos (Porges, 2001).

- b) Uso del sistema simpático - adrenal.** Siguiendo el orden filogenético, y al contrario de la anterior, esta segunda estrategia de adaptación se vincula con la movilización de energía. Se caracteriza por la presencia de conductas de lucha-huída por lo que depende de la actividad del sistema nervioso simpático. Se relaciona con la inhibición vagal visceral y un estado cognitivo emocional de estrés y ansiedad (Porges, 2001). El uso continuo de esta estrategia está asociado al desarrollo y permanencia de síndromes que cursan con DC.
- c) Uso de la rama ventral del vago mielinizado.** Es el más reciente logro filogenético y es exclusivo de los mamíferos. Regula de manera rápida el gasto cardiaco, por lo que facilita el cambio entre conductas de acercamiento e involucramiento a conductas de evitación, amenaza, pelea o huída. Funciona sobre la base de un cambio morfofisiológico en la estructura del nervio vago, el cual presenta dos ramificaciones: una para la regulación neural primaria de los órganos subdiafragmáticos y otra especialmente diseñada para el control del ritmo cardiaco, originada en el núcleo ambiguo, en el tallo cerebral. Las conductas que se vinculan con este tipo de funcionamiento autónomo tienen que ver con la socialización, el involucramiento con el grupo, la calma y la relajación (Porges, 2001).

Una característica importante de esta organización filogenética es que cuando el sistema más evolucionado (vago mielinizado) no funciona adecuadamente para lograr la regulación homeostática, entonces entra en acción el mecanismo inmediatamente más antiguo (sistema simpático-adrenal). Así un suceso dañino, un trauma o una enfermedad cambiarán la regulación neurofisiológica del organismo durante un tiempo determinado. De esta forma cuando una persona se siente continuamente amenazada, insegura, enferma o padeciendo DC, es muy probable que presente

elevados niveles de actividad simpática, en un principio con la finalidad de movilizar al organismo, combatir la alteración orgánica y recuperar el equilibrio homeostático; pero si la agresión no se resuelve, los mecanismos de regulación se alteran o el ambiente es muy adverso, las personas generalmente tenderán a actuar como si hubiera una amenaza constante, con frecuentes explosiones emocionales e irritabilidad; dificultad para concentrarse, hipervigilancia, respuestas exageradas a los estímulos del medio, escaso control sobre los impulsos y alta tendencia a la automedicación; pero sobre todo, se pierde el control de la regulación de la actividad autónoma y el organismo entra en un estado de desorganización funcional (Porges, 2001; Porges et al., 2005), en el que se adoptan por mucho tiempo estrategias neuroconductuales que entorpecen el logro del balance homeostático y que en última instancia, favorecen el desarrollo de síndromes crónicos y la instalación de un estado de depresión o desesperanza.

De acuerdo con las estrategias filogenéticas descritas, este último recurso consiste en la activación del sistema evolutivamente más antiguo, es decir el vagal dorsal, cuyo tono parasimpático primitivo promovería las siguientes conductas: persistente evitación de lugares, personas o actos, disminución del interés y de participar en actividades antes agradables, rango restringido de afecto y aislamiento social, en otras palabras y como ya se dijo, la persona caerá en un estado de depresión, desesperanza y en casos extremos, en la muerte, como si el organismo al verse sometido a un constante reto adaptativo prefiriera extinguirse ante la aparente incapacidad de adaptarse al medio.

De esta forma y desde el punto de vista de la Teoría Polivagal las alteraciones emocionales, del comportamiento y de la salud implican una alteración en el funcionamiento del SNA, reflejado en la adopción de estrategias adaptativas filogenéticamente menos evolucionadas. Así mismo, la teoría también propone que es posible estimular la transición desde un funcionamiento vagal visceral hacia un funcionamiento más predominantemente vagal ventral y de esta manera promover la salud, el crecimiento y la recuperación (Ruvalcaba, 2011).

Lazarus y Folkman (1984) nos plantean la perspectiva cognitiva del estrés y explican el proceso de valoración cognitiva, el cual se abordará en la sección de estilos de enfrentamiento.

### ***Sistema inmunológico, estados afectivos, estrés y conducta***

Es bien conocido que algunas funciones neurales o estados emocionales de las personas, como el miedo, el estrés o estados de depresión y ansiedad, pueden alterar el funcionamiento del sistema inmunológico (Linn, Linn, Jensen, 1984; Zambrano, 1998; Giraldo, 2002; Navas, Villegas, Hurtado, 2007). Se sabe que el estrés psicológico activa la respuesta inmune periféricamente y en el cerebro (Miller et al., 2009). En general los estados tensionales dan como resultado una respuesta inmunitaria reducida, las situaciones de estrés provocan una respuesta de anticuerpos baja o incluso nula (Kiecolt-Glaser, Glaser, 1988; Zambrano, 1998). Por ejemplo, en el ser humano la intervención quirúrgica puede provocar una inhibición transitoria de las respuestas inmunes. Así mismo, algunas enfermedades inmunes están muy influidas por el estado psicológico de los enfermos, el ejemplo más sorprendente es la alergia (Fridman, 1997).

Durante la fiebre, existen cambios conductuales críticamente importantes que sirven para regresar a un estado de salud sano y están mediados por citocinas proinflamatorias (Hart, 1988), por ejemplo, la somnolencia y la falta de apetito. La IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6 y las prostaglandinas son responsables de algunos de los cambios fisiológicos en el ciclo vigilia/sueño y en el apetito (Steinman 1993a, 1993b). Las prostaglandinas están involucradas en la inducción de sueño, mientras que el TNF $\alpha$  dispara la pérdida de apetito y la pirexia (elevación de la temperatura debido a un incremento en el set point regulador de la temperatura corporal). (Steinman, Conlon, Maki, Foster, 2003).

La comunicación del sistema inmunológico al cerebro se ejemplifica con el fenómeno de la conducta de enfermedad —una constelación de síntomas no específicos (por ej.



fiebre, hipersomnolencia, anorexia, dolor, depresión, concentración afectada) comúnmente asociados con la etapa aguda de la enfermedad. La conducta de enfermedad es mediada por proteínas inmunológicas (citocinas) y se cree que es altamente adaptativa (Vollmer-Conna, Davenport, Hickie, Wakefield, Lloyd, 2003). Vollmer-Conna (2003) estudiaron a 71 pacientes con fiebre Q aguda e infecciones por el virus Ross River y el virus de Epstein-Barr serológicamente documentadas, evaluaron los perfiles de síntomas somáticos y psicológicos por medio de cuestionarios estandarizados, analizaron las concentraciones de las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-6 en medios de cultivo celular por medio de ELISA. Y encontraron que la producción espontánea (no estimulada) de ambas citocinas correlacionó significativamente con medidas de la intensidad de los síntomas y el estado de ánimo, también que algunas especificidades en las asociaciones de perfiles de síntomas/citocinas eran evidentes, pero requieren mayores estudios. Sus hallazgos sugieren que la IL-1 $\beta$  y la IL-6 producida por células sanguíneas periféricas son marcadores útiles de la conducta de enfermedad en humanos.

Un estudio encontró que estrés psicológico agudo inducido por dos tareas mentales desafiantes, una tarea de interferencia color-palabra y la tarea de trazado en espejo, condujo a incrementos significativos en los niveles plasmáticos de las citocinas inflamatorias IL-6 e IL-1 $\beta$  en humanos sanos (Steptoe et al, 2001). Estas respuestas fueron retardadas, con niveles de citocinas máximos en plasma detectados 2 horas después de la exposición al estrés. Más recientemente, otro grupo también reportó respuestas retardadas de IL-6 en plasma al Test Trier de Estrés Social en voluntarios sanos. Notablemente, las respuestas de estrés de la IL-6 persistieron cuando los voluntarios realizaron las mismas tareas 1 y 2 semanas después y no mostraron adaptación al estrés repetido (von Känel et al. 2006). Tareas de discursos estresantes han mostrado incrementar niveles circulantes de IL-1 $\beta$  en voluntarios sanos (Heinz et al, 2003). El origen celular de estas citocinas respuestas ante estrés actualmente es desconocido. Sin embargo, se ha mostrado que el estrés psicológico agudo activa la expresión del gen de IL-1 $\beta$  en células periféricas mononucleares de sangre de

humanos sanos (Brydon et al, 2005). La IL-1 $\beta$  estimula la producción de IL-6 y los incrementos en la expresión del gen IL-1 $\beta$  se correlacionaron positivamente con las respuestas a estrés de IL-6 en plasma. Esto sugiere que los incrementos inducidos por estrés en IL-1 $\beta$  pueden contribuir a la respuesta de IL-6 en plasma. Resultados que apoyan esto han demostrado consistentemente que incrementan niveles de IL-6 circulante en ratas y también se encontró que la restricción de estrés estimula la secreción de IL-1 y de TNF- $\alpha$  en estos animales (Black & Garbutt, 2002).

Los incrementos en citocinas proinflamatorias por estresores agudos de laboratorio aparecen después de una demora y se ha demostrado que continúan incrementando hasta dos horas o más post-estrés (Steptoe et al., 2007). Steptoe et al. (2001) encontraron que incrementos inducidos por estrés en IL-6 en plasma fueron más evidentes 2 horas después del estrés, aunque otros estudios han encontrado aumentos antes (von Känel et al., 2006).

Miller et al (2003) realizaron un estudio con 100 adultos en el que midieron síntomas de hostilidad cínica y depresivos, les tomaron una muestra de sangre de la cual analizaron niveles en suero de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF $\alpha$ . Encontraron que la depresión estaba directamente relacionada con marcadores inflamatorios, pero la hostilidad no. Sin embargo, encontraron una interacción significativa entre hostilidad y depresión. En los participantes que calificaron con síntomas depresivos bajos, la hostilidad se asoció positivamente con las concentraciones de IL-6 y de TNF $\alpha$ . La asociación con estos marcadores inflamatorios fue mucho más débil entre los participantes con síntomas depresivos moderados y casi nulo entre los participantes con síntomas depresivos severos. Ni la depresión ni la hostilidad se asociaron con las concentraciones de IL-1 $\beta$  (Miller et al, 2003).

Incrementos en la actividad de citocinas proinflamatorias por lo general se observan en respuesta a eventos estresantes, como estresores de laboratorio y algunos estresores psicológicos (por ejemplo, exámenes, hablar en público) (Ackerman et al.,

1998; Brydon et al., 2004; Dickerson et al., 2004; Maes et al., 1998; Pace et al., 2006; von Känel et al., 2006; véase Steptoe et al., 2007b para una revisión). La actividad de las citocinas proinflamatorias, incluyendo la del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la de la IL-6, se ha vinculado a estados emocionales negativos y fundamentalmente a cambios adversos en la salud mental y física (Das, 2007).

Sin embargo, existe una “Teoría inmune de la depresión”, la cual está basada en una gran serie de reportes de parámetros inmunes elevados en pacientes deprimidos y en muchos modelos animales (Zorrilla et al., 2001; Anisman et al., 2005; Raison et al., 2006; Miller et al., 2009). Sin embargo, la causa precisa del estado inflamatorio en pacientes somáticamente sanos permanece desconocida. Monje et al. (2011) demostraron que la privación de luz por largo plazo produce una elevación de IL-6 circulante, una de las citocinas prominentes asociadas con la depresión tanto en pacientes humanos y animales experimentales (Maes et al., 1993b, 1995; Sluzewska et al., 1996; Butterweck et al., 2003; Chourbaji et al., 2006; Wu and Lin, 2008). La privación de luz por largo plazo en la oscuridad constante no afecta otros mediadores de la respuesta inmune innata, como la IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ . Y aunque se han reportado alteraciones en IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  en pacientes deprimidos (Licinio and Wong, 1999), se ha propuesto que la IL-6 es uno de los biomarcadores periféricos más confiables en la depresión (Zorrilla et al., 2001; Mössner et al., 2007). Ratones con eliminación de IL-6, uno de los genes objetivo de NF- $\kappa$ B, son resistentes a las conductas depresivas inducidas por oscuridad constante, lo cual sugiere un rol pivote para esta citocina en el modelo de depresión por oscuridad constante en ratones (Monje et al. 2011).

También se ha reportado, que el ejercicio habitual en un nivel intenso puede causar supresión de parámetros inmunes mucosos, mientras que ejercicio moderado puede tener efectos positivos. El grado de supresión inmune y los rangos de recuperación después del ejercicio están asociados con la intensidad del ejercicio y la duración o cantidad del entrenamiento. Los mecanismos que subyacen la supresión mucosa inmune son desconocidos (Gleeson, Pyne, 2000).

Se conoce que los ciclos día-noche y los patrones de sueño alterados afectan las oscilaciones rítmicas intradianas de elementos del sistema inmune, como el IL-6 (Vgontzas et al., 2002, 2003).

### ***Sistema inmune y enfermedades psiquiátricas***

En años recientes, evidencia creciente ha mostrado que existen cambios en el sistema inmune con las enfermedades psiquiátricas, especialmente con los trastornos depresivos. Algunos investigadores han encontrado que los pacientes con trastornos depresivos tienen anormalidades de la función inmune (Antonijevic, 2006; Simmons DA, Broderick PA, 2005) y cambios en los niveles de citocinas (Marques-Deak AH, Lotufo Neto F, Dominguez WV et al., 2007; Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, Kim YK, 2005). Después de que Smith propuso la teoría del macrófago de la depresión en 1991 (Smith, 1991) y que muchas citocinas pueden ser producidas por macrófagos, muchos estudios se han centrado en las relaciones entre citocinas circunstanciales y depresión. Estos estudios demuestran que la depresión mayor está asociada con la disregulación de mediadores inmunes, como el incremento en la interleucina IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-2R soluble, proteína reactiva-C e interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) (Capuron L, Miller AH, 2004; Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M, 2002). En pacientes deprimidos, los estudios que involucran niveles de TNF $\alpha$  han indicado consistentemente que los pacientes con depresión tienen un nivel alto de TNF $\alpha$  en suero o plasma. Sin embargo, hasta ahora han aparecido resultados no consistentes de los niveles de IL-6 e IL-1 $\beta$  en depresión. Se han reportado niveles de IL-1 $\beta$  no alterados (Kagaya A, Kugaya A, Takebayashi M et al, 2001; Rothermundt M, Arolt V, Peters M et al., 2001; Brambilla F, Monteleone P, Maj M, 2004), elevados (Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E., 1993a; Maes M., 1995; Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H., 1995), o disminuídos (Weizman R, Laor N, Podliszewski E, Notti I, Djaldetti M, Bessler H., 1994; Dubas-slempH, Kaminska T, Marmurowska-Michalowska H, Kandefler-Szerszer M., 2002) en pacientes

deprimidos comparado con controles normales. Igualmente, también ha habido algunos estudios de niveles de IL-6 en la depresión que no están alterados (Marques-Deak AH, Lotufo Neto F, Dominguez WV et al., 2007; elevados (Maes M., 1995; Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H., 1995; Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E et al., 1996), o disminuidos (Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H., 2000). En 2003, Pennix y colaboradores mostraron en una muestra de 3,000 adultos mayores que el estado de ánimo depresivo estaba asociado positivamente a elevados niveles de proteína C reactiva (CRP), IL-6 y TNF $\alpha$  después de ajustes de género, edad, adiposidad, enfermedad actual, fumar, uso de alcohol y otros factores. Las razones de las discrepancias no se conocen.

Se ha reportado que en roedores la aplicación de componentes inmuno-estimuladores y de propias citocinas específicas, produce el desarrollo de estados de conductas depresivas que pueden ser mejorados con tratamientos antidepressivos (Anisman et al., 2005).

Monje et al. (2011) encontraron que después de 4 semanas de oscuridad constante, los ratones mostraban conductas depresivas, paralelo a proliferación de células hipocampales. Este estado cronobiológicamente inducido está asociado con niveles elevados de IL-6 en plasma y de niveles de proteínas de IL-6 e IL1-R1 (interleucina 1 receptor tipo 1) en el hipocampo. Ratones KO de IL-6 son resistentes a la inducción de conductas depresivas por privación de luz en el paradigma de la oscuridad constante.

### ***Sistema inmunológico e intervenciones psicológicas***

Hall, Mumma, Longo y Dixon (1992; en Sheikh 2002) diseñaron un estudio para examinar los efectos de la imaginación y de la hipnosis en las respuestas inmunes de la función linfocitaria con mediciones de células T y células B. En su estudio participaron 19 personas sanas de 22 a 85 años de edad, a cada uno se le tomó una muestra de sangre como línea base. Durante la hipnosis se les pedía que imaginaran sus glóbulos blancos como tiburones “fuertes” y “poderosos” con dientes que atacaban y destruían

los gérmenes débiles y confusos que causaban resfriados y gripe. Después de esto, a los sujetos se les dieron instrucciones tanto verbales como escritas de auto-hipnosis y se les pidió practicarlos dos veces al día hasta la siguiente sesión una semana después. Una hora después del término de la hipnosis, se tomó otra muestra de sangre. Luego de haber tenido las 2 sesiones de hipnosis, a cada sujeto se le evaluó su "hipnotizabilidad" con la Escala Stanford de Susceptibilidad Hipnótica. Con este estudio se demostró que 14 de 19 adultos sanos incrementaron sus respuestas linfocitarias ante estimulación con el mitógeno Pokeweed después de practicar la relajación con sugerencias para incrementar la actividad inmune.

Otros estudio que evaluó este tipo de relación fue el de Stephanie **Simonton (1993)**, quien examinó los efectos de la práctica de la relajación y de la imaginación para mejorar la recuperación inmune de 17 pacientes con cáncer avanzado de cabeza, cuello, mama y pulmón, que eran inmunosupresivos después del tratamiento de la radiación. La intervención incluía sujetos asignados al azar a un grupo de tratamiento o a una condición de tratamiento retrasado. El tratamiento consistía una fase de línea base de 3 semanas para mediciones inmunológicas de la sangre de estimulación de linfocitos con un antígeno viral de Varicela Zoster. Posteriormente a esta línea base hubo una fase de intervención de 3 semanas. Durante esta parte del estudio, los pacientes recibieron 2 sesiones grupales semanalmente de relajación e imaginación de su cáncer, de su sistema inmunológico y de su tratamiento. Simonton observó un incremento de la medición de estimulación de linfocitos in Vitro de la línea base al final del tratamiento para el grupo de tratamiento inmediato (4.8 a 7.2 unidades), pero para el grupo control hubo un pequeño cambio durante este periodo previo a la intervención, con niveles de VZ durante estos dos periodos en 3.5 a 4.8. Después del tratamiento, la medición de VZ aumentó 6 unidades en el grupo de tratamiento retrasado (Simonton-Atchley, 1993). La frecuencia de la práctica de la imaginación se correlacionó con los cambios inmunes de VZ, pero el nivel de susceptibilidad hipnótica no estuvo relacionado. Simonton-Atchley hicieron seguimiento a seis de los sujetos un

año después y encontraron que todos discontinuaron su práctica de imaginería y que sus niveles inmunes regresaron a los valores de línea base pre-tratamiento.

Christensen, Edwards, Wiebe, Benotsch, Mc Kelvey, Andrews y Lubaroff (1996; en Sheikh, 2002) estaban interesados en los efectos de la autorrevelación en la inmunidad. Encontraron que la auto-revelación causaba una alza a corto plazo de la citotoxicidad en las células natural killer (NK) en todos los participantes, pero que este efecto fue más fuerte en los pacientes con niveles altos del rasgo de hostilidad cínica. La probable interpretación para esto es que la auto-revelación era mucho más estresante para las personas hostiles cínicas que en los demás, resultando en incrementos inducidos de catecolamina e incrementa en la citotoxicidad de las NK.

El patrón de citocinas de la depresión es muy similar al del cáncer, por lo que se piensa que ambas constituyen un perfil depresivo/ carcinógeno de citocinas (Holden, Pakula, Mooney, 1998). Se demostró que este perfil inmunológico se modificaba tras la aplicación de un programa de intervención de índole psicológico y espiritual de una duración de ocho semanas, al mismo tiempo que mejoraba la ansiedad y depresión, en 49 pacientes con cáncer de mama (Carlson, Speca, Patel, Goodey, 2003). Resultados parecidos fueron obtenidos en sólo 2 sesiones de intervención psico-educativa, relajación y apoyo grupal (Larson, Duberstein, Talbot, Caldwell, Moynihan, 2000).

En cuanto a las técnicas de visualización y relajación, se determinó sus efectos inmunológicos en un estudio controlado “aleatorizado” realizado en mujeres con cáncer de mama avanzado, encontrando que la actividad citotóxica activada por citocinas se correlacionó positivamente con la frecuencia en la práctica de la relajación y de la visualización (Gruzelier, Clow, Evans, Lazar, Walker, 1998). Simonton (1978) diseñó un programa de esta naturaleza para pacientes con cáncer, en el cual el paciente crea imágenes sobre su enfermedad y su SI, así como de relajación (Castés, 2002; en Navas, Villegas, Hurtado, 2007). Simonton (1978, en Sheikh, 2002) seleccionó 159 pacientes con cáncer médicamente incurable y a quienes les daban un año de vida, 63 seguían vivos dos años después del diagnóstico, es decir

un año después del pronóstico de fin de vida. De estos 63 pacientes que habían practicado la técnica de imaginación/relajación y que habían sobrevivido un año después del pronóstico, 22% demostraron no evidencia de cáncer, 19% mostró regresión del tumor, mientras que 27% se estabilizaron. Hubo crecimiento de algunos tumores nuevos en 38% del grupo. Sin embargo, el estudio no tuvo grupos control sin tratamiento, por lo que no se pudieron alcanzar conclusiones definitivas (Sheikh, 2002).

Mientras tanto, en estudios con animales, investigadores han demostrado que la enfermedad y las citocinas disminuyen la conducta sólo bajo ciertas condiciones ambientales y psicológicas (Aubert, Kelley, & Dantzer, 1997; Larson, 2002), y se ha propuesto una hipótesis motivacional de la conducta de enfermedad (Aubert, 1999; Dantzer, 2001). Ésta afirma que el cambio en la conducta inducido inmunológicamente está mediado por la motivación y que posiblemente la actividad del sistema inmunológico tiene un efecto directo en los estados motivacionales. Aubert (1999), Dantzer (2001) y colegas han afirmado que la activación del sistema inmune afecta directamente las conductas motivadas a través de efectos en un estado central que causa que los animales reevalúen la importancia de participar en ciertas conductas. La reevaluación de las prioridades conductuales determina subsecuentemente si la activación del sistema inmune produce un efecto conductual particular.

Si se adopta la perspectiva de que los estados motivacionales pueden ser inferidos a partir de actividad direccional (Bindra, 1969; McFarland & Ettenberg, 1999; en Larson, 2002) y si los agentes inductores de enfermedad afectan la conducta a través de un cambio en la motivación, entonces esos agentes deben disminuir la actividad direccional.

El apoyo para esta interpretación motivacional de la conducta de enfermedad está en los datos que demuestran que el cambio en la conducta producido por citocinas y activadores inmunes como el lipopolisacárido LPS (un componente de la pared celular



de la bacteria *E. coli* Gram-negativa usado para inducir una respuesta inmune) dependen de las condiciones de prueba. Por ejemplo, LPS puede disminuir la conducta motivada, el interés en estímulos placenteros (Yirmiya, 1996), y la conducta sexual (Avitsur et al., 1997), y la IL-1 $\beta$  fue menos efectiva induciendo cambios en la conducta de ingesta en un ratón con comida restringida que en uno con comida libre porque la motivación para la ingesta de comida era mayor en los ratones con comida restringida (Larson et al., 2002).

### ***Estilo de enfrentamiento***

Las fuentes generadoras de estrés son diversas, puede ser una demanda ambiental, social o interna. Asimismo, pueden ser hechos positivos o negativos. Sin embargo, el grado de la reacción de estrés más que depender de estos eventos, dependerá del tipo de pensamientos evaluativos que tenga la persona. Un evento negativo no siempre ocasionará malestar, éste se origina cuando las demandas impuestas por la situación son valoradas como excedentes a las habilidades para afrontarlas (Lazarus & Folkman, 1986).

Las consecuencias negativas del estrés son reguladas por un proceso que es denominado enfrentamiento. El enfrentamiento es entendido como un esfuerzo cognitivo y conductual orientado a manejar, reducir, minimizar, dominar o tolerar las demandas externas e internas que aparecen y generan estrés (Halstead, Bennett, Cunningham, 1993). El enfrentamiento ayuda a identificar los elementos que intervienen en la relación dada entre situaciones de la vida estresantes y síntomas de enfermedad. El enfrentamiento actúa como regulador de la perturbación emocional. Si es efectivo, no se presentará dicho malestar; en caso contrario, podría verse afectada la salud de forma negativa, aumentando el riesgo de mortalidad y morbilidad (Casaretto et al., 2003).

Desde el modelo de Lazarus (Lazarus y Folkman, 1984), la aparición del estrés y otras reacciones emocionales están mediadas por el proceso de valoración cognitiva que la persona realiza, primero sobre las consecuencias que la situación tiene para sí mismo (valoración primaria) y posteriormente, si el resultado de la valoración es de amenaza o desafío, el sujeto valora los recursos con los que dispone para evitar o reducir las consecuencias negativas de la situación (valoración secundaria).

La valoración secundaria se refiere a la capacidad de afrontamiento o enfrentamiento ("coping"), siendo éste un proceso psicológico que se pone en marcha cuando el entorno se manifiesta amenazante. Lazarus y Folkman (1984, p.141) definen el afrontamiento como "aquellos esfuerzos cognitivos y conductuales constantemente cambiantes que se desarrollan para manejar las demandas específicas externas y/o internas que son evaluadas como excedentes o desbordantes de los recursos del individuo". Ellos plantean el afrontamiento como un proceso cambiante en el que el individuo, en determinados momentos, debe contar principalmente con estrategias defensivas, y en otros con estrategias que sirvan para resolver el problema, todo ello a medida que va cambiando su relación con el entorno.

Según Holroyd y Lazarus (1982) y Vogel (1985) las estrategias de enfrentamiento antes que la naturaleza de los estresores pueden determinar si un individuo experimenta o no estrés.

En términos de procesos de afrontamiento relacionados con estrés, la discrepancia entre las visiones de las emociones como adaptativas vs. desadaptativas es importante, pues la visión funcionalista sugiere que el afrontamiento vía esfuerzos intencionales para procesar y expresar emociones es benéfico, mientras que la visión más tradicional afirma que el concentrar los esfuerzos de afrontamiento en las emociones es perjudicial para un afrontamiento exitoso (Stanton et al.,1994). Este debate es relevante para la salud, ya que el bienestar mental y físico de uno está vinculado, en parte, a qué tan efectivamente uno lidia con el estrés (Penley et al., 2002; Taylor and Stanton, 2007).

Se han reportado beneficios de procesar y expresar emociones asociadas con eventos estresantes (e.g., Horowitz, 1976; Mendolia and Kleck, 1993; Pennebaker et al., 1988).

Un cuerpo creciente de investigación muestra que un mayor uso de estrategias de afrontamiento orientadas a la emoción, se asocia con mayores resultados adaptativos de salud psicológica y fisiológica en adultos jóvenes y pacientes médicos (véase Austenfeld and Stanton, 2004 para una revisión). Por ejemplo, una mayor expresión emocional predijo un decremento de distrés, un estatus autopercebido mejorado de salud física, vigor aumentado, y menos citas médicas para morbilidades relacionadas al cáncer entre mujeres que completaban su tratamiento por cáncer de mama (Stanton et al., 2000a).

En un estudio de parejas que se sometían a un tratamiento de inseminación para infertilidad, un mayor procesamiento emocional y las puntuaciones previas al intento de inseminación predecían menor distrés tanto en hombres como en mujeres una semana después de recibir un resultado de embarazo negativo (Berghuis and Stanton, 2002). Mayores puntuaciones de Afrontamiento de Enfoque Emocional (EAC) (de procesamiento emocional y expresión) también se asociaron con menor dolor afectivo y síntomas depresivos en pacientes con dolor miofascial crónico, y para hombres, el componente de EAC de expresión emocional se relacionó excepcionalmente con un dolor sensorial y una discapacidad física más bajos (Smith et al., 2002).

### ***Sistema inmunológico y estilo de enfrentamiento***

Mediante el uso de varios modelos conductuales, se ha mostrado que el estilo de enfrentamiento determina, en gran medida, la reacción del sistema neuroendócrino al estrés. Por ejemplo, los animales seleccionados como con un estilo de enfrentamiento “pasivo” muestran una marcada activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y baja estimulación del sistema simpático adrenal (SSA) en respuesta al estrés agudo.

Esto ha sido demostrado analizando los niveles de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), corticosterona y norepinefrina en la sangre de animales que están bajo condiciones de estrés. Cabe destacar que bajo el resto de las condiciones los niveles basales de corticosterona en animales “pasivos” pueden ser menores al compararlos con los niveles de los animales “activos”. Sin embargo, el estrés agudo induce un alza del nivel de la hormona más pronunciada, el cual es acompañado de un rápido agotamiento de HPA en animales pasivos (De Boer et al., 1990; Seredenin, 2003; Steimer and Driscoll, 2003; Veenema et al., 2004; Frank et al., 2006; en Zozulya, Gabaeva, Sokolov, Surkina, Kost, 2008). Se ha demostrado una reacción opuesta de los sistemas HPA y SSA en animales con un estilo de enfrentamiento “activo”. Estos muestran relativamente baja liberación de ACTH y corticosterona, pero con altos niveles de catecolaminas en la sangre después de estímulos de estrés agudo (De Boer et al., 1990; Sgoifo et al., 1996; en Zozulya, Gabaeva, Sokolov, Surkina, Kost, 2008).

La reacción al estrés del sistema inmune ha sido estudiada desde el siglo pasado. En muchos modelos experimentales se mostró, como si fuera una regla, que el estrés agudo inducía algunos signos de inmunoestimulación, mientras que el estrés crónico inducía inmunosupresión (Korneva and Shkhinek, 1989; Shurin et al., 1994; en Zozulya, Gabaeva, Sokolov, Surkina, Kost, 2008).

Por ejemplo, la calidad de vida relacionada a la salud global correlaciona positivamente con un estilo de enfrentamiento “activo” en pacientes con diferentes tipos de cáncer (Zhou et al., 2005; en Zozulya, Gabaeva, Sokolov, Surkina, Kost, 2008). Intervenciones psicológicas y psicofarmacoterapéuticas que incrementan un estilo de enfrentamiento efectivo han mostrado efectos beneficiosos en pacientes con cáncer (Reiche et al., 2005; en Zozulya, Gabaeva, Sokolov, Surkina, Kost, 2008).

Se ha demostrado que estilos de afrontamiento específicos modulan alteraciones inmunes inducidas por estrés y tienen influencia en resultados de salud actual. Un estudio realizado por Sakami et al (2004) examinó los efectos de estresores y estilos de afrontamiento en subpoblaciones de células T de humanos y producción in vitro de

citocinas usando un diseño transversal. Pidieron a 71 hombres entre 18 y 60 años de edad que completaran un cuestionario de auto-administración que evalúa el la carga de trabajo cuantitativamente, la demanda mental y los estilos de afrontamiento. Se midió la cantidad de subpoblaciones de células T y las concentraciones de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e interleucina-4 (IL-4) después de estimulación con fitohemaglutinina.

Encontraron que el afrontamiento positivo y negativo estaban negativamente relacionados a la IL-4 y al número de células CD4+ respectivamente. Interacciones entre afrontamiento positivo y demanda mental afectó significativamente el número de células CD8+, IFN- $\gamma$ , IL-4 y la proporción IFN- $\gamma$ /IL-4. Entre los hombres que reportaban una demanda mental alta, el afrontamiento positivo se relacionó a IFN- $\gamma$  y IFN- $\gamma$ /IL-4. Entre los hombres que reportaron una baja demanda mental, el afrontamiento positivo se relacionó a un número disminuido de células CD8+ y menores concentraciones de IFN- $\gamma$ /IL-4. Análisis que ajustaron las cantidades de células CD3+ y CD8+ revelaron que los efectos de interacción del afrontamiento positivo y la demanda mental en niveles de citocinas se podían atribuir a los cambios en la función de células T en vez de al número de células T. No observaron efectos moduladores de la ansiedad en las asociaciones de estresores y afrontamiento con función inmune. Los síntomas depresivos modularon ligeramente, pero no significativamente, la asociación del afrontamiento negativo y el número de células CD4+. Desde la perspectiva de la inmunología, las características del estrés óptimas fueron determinadas por los estilos de afrontamiento del individuo, teniendo el afrontamiento positivo asociado con cambios inducidos por estrés en la cantidad de células CD8+ y en producción de citocinas in vitro de células T. Sus hallazgos sugieren que es importante considerar los efectos de interacción de la complejidad del trabajo y el estilo de afrontamiento individual en el manejo del estrés.

Master, Amodio, Stanton, Yee, Hilmert y Taylor, realizaron una investigación que consideró posibles procesos neurobiológicos relacionados con la salud asociados con el “afrontamiento de enfoque emocional” (EAC) o esfuerzos intencionales para identificar, procesar y expresar emociones que rodean a los estresores. Evaluaron

estas relaciones con 46 participantes sanos que completaron un cuestionario que evalúa los dos componentes del EAC (procesamiento emocional y expresión emocional), y midieron su asimetría frontal cortical usando electroencefalografía (EEG). También evaluaron una submuestra (N= 22) de estos niveles de los participantes del receptor soluble del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFaRII), interleucina-6 y cortisol antes y después de la exposición a un estresor agudo de laboratorio. Todo se obtuvo de fluidos orales, el cortisol de saliva, y el sTNFaRII y la IL-6 de Trasudado de la mucosa oral (OMT).

Como lo predijeron, niveles más altos de expresión emocional reportados, se asociaron significativamente con mayor asimetría relativa frontal del lado derecho en el EEG, indicativos de mayor motivación de enfoque de rasgo. Adicionalmente, la gente que tuvo mayores puntajes en EAC, particularmente en el componente de proceso emocional, tendió a mostrar una respuesta de estrés TNF- $\alpha$  menos pronunciada. EL EAC no se relacionó con niveles de IL-6 y cortisol. Mayor asimetría frontal del lado izquierdo se relacionó significativamente con menores niveles base de IL-6 y con menores niveles relacionados con el estrés de sTNFaRII, y se relacionó marginalmente con niveles menores relacionados con estrés de IL-6. Sus hallazgos sugieren que los efectos saludables de las estrategias del EAC para manejar el estrés pueden estar vinculados con un perfil neurocognitivo orientado hacia el acercamiento y con respuestas al estrés bien reguladas de citocinas proinflamatorias (Master et al., 2009).

Lattie et al (2012) encontraron que pacientes con síndrome de fatiga crónica con mejores habilidades percibidas de control de estrés muestran menor distrés emocional y fatiga, y la influencia de habilidades para el control de estrés en el distrés y la fatiga aparecen más en pacientes con niveles de IL-6 elevados. Ellos realizaron un estudio con 117 personas con síndrome de fatiga crónica, a quienes les tomaron muestras de sangre y saliva y les realizaron mediciones de auto-reporte de distrés emocional, habilidades percibidas de control de estrés y fatiga. Evaluaron la IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10, y TNF- $\alpha$  en plasma, también evaluaron el cortisol diurno en saliva. Examinaron relaciones entre las habilidades percibidas de control de estrés, el distrés

emocional y la fatiga en pacientes con síndrome de fatiga crónica que tenían evidencia de anormalidades neuroinmunes y en pacientes que no la tenían.

Encontraron que mejores habilidades percibidas de control de estrés se relacionaron con menor fatiga y distrés emocional, con una mayor pendiente de cortisol diurno y menores niveles de IL-2. Las habilidades percibidas de control de estrés y el distrés emocional se relacionaron con niveles de fatiga con mayor fuerza en pacientes con síndrome de fatiga crónica en el tercil más alto de IL-6, y el distrés emocional medió la relación entre las habilidades percibidas de control de estrés y la fatiga de manera más fuerte en pacientes con mayores niveles circulantes de IL-6 y una mayor proporción de citocinas inflamatorias (IL-6): anti-inflamatorias (IL-10).

Kiecolt-Glaser et al (2003) monitorearon a cuidadores y controles emparejados por un periodo de 6 años. Los cuidadores mostraron un incremento progresivo en IL-6 de plasma a lo largo de los años que fue 4 veces más grande que aquel registrado de los controles. Este efecto no se debió a diferencias de masa corporal, fumar, calidad de sueño, actividad física o consumo de alcohol, aún cuando estos factores también influyen en la IL-6.

## **Dolor crónico**

El dolor es una experiencia emocional y sensorial desagradable, la cual puede o no estar asociada a lesión tisular (International Association for the Study of Pain, [IASP], 2002; Monografía del dolor; 2005) y debido a que en ella confluyen de manera importante profundas elaboraciones cognitivas y afectivas, se le designa como una vivencia muy personal (Basbaum & Bushnell, 2002; Chapman, et al, 1999; Flores, 2003; Melzack, 1999).

El dolor se clasifica según su fisiopatología en Nociceptivo y No nociceptivo. El nociceptivo se divide a su vez en somático y visceral; el no nociceptivo es el neuropático. El dolor somático se produce por la activación de nociceptores

superficiales (piel) o profundos (músculo, articulación, hueso), es bien definido y es intenso y punzante. En el dolor visceral hay una activación de nociceptores de vísceras torácicas, abdominales o pélvicas, está mal localizado y puede ser profundo, de presión, difuso, referido, y puede ser asociado con síntomas neurovegetativos (Foley, 2001). Por otro lado, el dolor neuropático es un síndrome doloroso crónico secundario a lesión anatómica o funcional del Sistema Nervioso Central o Periférico (Nanna, Soren, Troles, 2004). Es un trastorno sensorial de larga duración (meses, años o décadas) que no suele remitir en forma espontánea, persiste después de la lesión y en ocasiones es de etiología múltiple, tiene diferentes mecanismos asociados. No responde a analgésicos no opioides. El dolor neuropático se caracteriza por ser urente, quemante, continuo o paroxístico, lancinante y se acompaña de disestesias (percepciones anormales a estímulos), parestesias (sensación anormal que puede ser de origen espontáneo o evocado), alodinia (dolor a estímulos que normalmente no son dolorosos) e hiperpatía (incremento a la reacción a estímulos de todo tipo) (Coderre, Katz, 1997).

El Dolor Crónico (DC) produce un impacto profundo en el funcionamiento emocional, interpersonal, social, así como en el aspecto físico (Domínguez, Mateos, 2011). Los pacientes con DC frecuentemente reportan que sufren más por las consecuencias cognoscitivas y emocionales causadas por el dolor (Bushnell, Duncan, Hofbauer, Ha, Chen, Carrier, 1999). El sufrimiento constituye la respuesta cognoscitiva-fisiológica del individuo a la entrada, anticipación o evocación del estímulo nociceptivo al cerebro y puede ser muy diferente a los parámetros físicos de intensidad y duración de los estímulos. La experiencia del dolor puede modularse por diferentes factores moleculares, pero también por factores emocionales y cognitivos, incluyendo la ansiedad, anticipación, experiencias pasadas e influencias socioculturales (Simmonds, Smeets, Degenhardt, 2010).

En general puede decirse que el DC es el resultado de la actividad conjunta de estructuras específicas, localizadas en niveles superiores del sistema neural (la corteza frontal y prefrontal; la corteza somatosensorial primaria y secundaria; la



corteza del cíngulo anterior; la ínsula; el hipotálamo; la amígdala, entre otras). Estas estructuras a su vez reciben información periférica y/o central, la mayoría de las veces aunque no necesariamente, originada por la activación de fibras aferentes que responden a los estímulos potencialmente nocivos o dañinos para el tejido (IASP, 2002; Shkurovich; 2003). La transmisión de este tipo de información hacia centros superiores se encuentra modulada de manera importante y a diferentes niveles por factores psicológicos y fisiológicos (Basbaum & Bushnell, 2002; Gatchel, 2004; Meagher, Arnau & Rhudy, 2001; Melzack, 1999; Melzack & Wall, 1965; Turk, 2004), de tal forma que una persona puede llegar a experimentar dolor aún en ausencia de daño orgánico, o presentarse casos en los cuales se refiere una experiencia de dolor que no necesariamente corresponde con el grado de daño padecido, o bien existir discapacidad física aun cuando la presencia de patología haya cesado (Melzack & Wall, 1982; Turk, et al; 2003; Wall, 1979). Por lo tanto el dolor no es meramente una percepción basada en el funcionamiento de receptores y transmisores específicos, sino más bien una vivencia personal y única, que refleja de manera importante la experiencia previa y el aprendizaje social del individuo que la experimenta (Flor & Hermann, 2004; Otis, Cardella & Kerns, 2004) e influida tan profundamente por factores cognitivo emocionales que son ellos los que determinan incluso la manera en que cada persona lo enfrenta, el efecto que éste tendrá en su calidad de vida, en su desempeño social, laboral, familiar e individual; en su respuesta al tratamiento farmacológico, físico y psicológico; en su forma de consumir medicamentos y usar el servicio médico, y hasta en el nivel de discapacidad y tolerancia al dolor que presentará (Dudgeon, et al., 2005; Schwartz & Olson, 2003).

De acuerdo con Basbaum & Bushnell, (2002) el DC es aquel que persiste por más de seis meses (aunque Gatchel, et al., en el 2007 mencionaron que se considera DC si la condición se mantiene por más de tres meses y Loeser et a. [2001] afirman que es el de más de dos semanas de evolución), tiempo en el que normalmente una situación aguda se resuelve (Flores, 2003). Por ello se le considera una señal que ha perdido su carácter adaptativo o de prevención, pues por el contrario normalmente produce

discapacidad y postración así como alteraciones profundas y persistentes tanto en la personalidad (p. ej. Ansiedad o depresión) como en el funcionamiento psicofisiológico (p. ej. Incrementos en la dominancia simpática). Se encuentra en las Neoplasias y en enfermedades crónico degenerativas. El DC se convierte en una enfermedad por sí mismo, su intensidad no siempre está correlacionada con el estímulo desencadenante. Existe una pérdida de función de aviso y protección, por todo esto se considera al dolor crónico como un reto terapéutico especial (Loeser, 2001).

Aunado al progresivo deterioro en la calidad de vida del paciente y quienes le rodean, a este tipo de dolor también se le asocian altos costos económicos relacionados con un aumento en el uso del servicio médico y medicamentos, así como días laborales perdidos por incapacidad (Marras, 2004).

Clínicamente es más difícil de tratar que el dolor agudo pues deriva de una condición en la cual el paciente no responde ya a los tratamientos convencionales (Lecky, 1999). Además su presencia se relaciona con cambios funcionales en las estructuras nerviosas encargadas de responder, transmitir y en su caso percibir (Critchley, 2003) la información nociceptiva, lo que complica su prevención y terapéutica. Es común que derive de lesión muscular, infecciones severas o algún tipo de enfermedad como cáncer, diabetes, artritis o SIDA. Sin embargo y como se había señalado, algunas personas pueden verse afectadas aun en ausencia de una causa orgánica identificable, como en los casos del dolor neuropático (Chapman & Okifuji, 2004).

### ***Sistema inmunológico y dolor crónico***

Desde hace algún tiempo se ha reconocido que mediadores inflamatorios liberados de células inmunológicas contribuyen a estados de dolor persistente, y recientemente se ha afirmado que los productos de células inmunológicas pueden tener un rol crucial también en el dolor neuropático (causado por daño a nervios periféricos o al sistema nervioso central) (Marchand, Perretti, McMahon, 2005). Este dolor neuropático ahora

puede ser considerado como un desorden neuro-inmune, datos recientes indican una participación crítica de respuestas inmunes adaptativas e innatas que proceden al daño nervioso. La activación de células inmunes y células gliales inmunes en el nervio dañado, los ganglios de la raíz dorsal y la médula espinal resulta en la liberación de citocinas pro- y anti-inflamatorias, así como mediadores algésicos y analgésicos, cuyo balance determina si la cronicidad del dolor se establece (Austin, Moalem-Taylor, 2010)

En el dolor inflamatorio por ejemplo, después del daño a tejido, mastocitos y macrófagos se activan y algunas células inmunes de la sangre, incluyendo neutrófilos, pueden ser reclutadas. Varios mediadores inmunes son liberados, como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  [TNF $\alpha$ ], interleucina -  $1\beta$  [IL- $1\beta$ ], interleucina - 6 (IL-6), óxido nítrico (NO), bradiquinina y factor de crecimiento nervioso [NFG], los cuales ejercen sus efectos algésicos actuando directamente sobre nociceptores o indirectamente a través de la liberación de otros mediadores, principalmente prostanoídes. Esto ha servido para desarrollar nuevas opciones de tratamiento, como el uso de estrategias neutralizadoras de TNF $\alpha$  para los estados de dolor inflamatorio severo (Marchand, Perretti, McMahon, 2005), sin embargo, esto ha sido explicado sólo en estados de dolor inflamatorio experimental. Mientras que citocinas específicas como la interleucina IL- $1\beta$  y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) tienen efectos pro-inflamatorios que pueden exacerbar el dolor, citocinas como IL-4, IL-10 e IL-13 tienen efectos anti-inflamatorios que pueden mitigar el dolor (Cunha FQ, Ferreira SH., 2003). Para la citocina IL-6, existe evidencia conflictiva de ciertos estudios que reportan la IL-6 como una citocina con propiedades pro-inflamatorias/neurotóxicas (Deleo JA, Colburn RW, Nichols M, et al., 1996; Qui Z, Sweeney DD, Netzeband JG; Gruol DL, 1998) y otros que reportan que tiene acciones neuroprotectoras y/o antiinflamatorias (Inomata Y, Hirata A, Yonemura N, Koga T, Kido N, Tanihara H., 2003; Callizot N, Andriambelison E, Glass J, et al., 2008; Schoeniger-Skinner DK, Ledebøer A, Frank MG, et al. 2007; Jordan M, Otterness IG, Ng R, et al., 1995; Tilg H, Dinarello CA, Mier JW., 1997).

En un estudio, Zin, Nissen y Callaghan (2010) incluyeron a los factores ya descritos la variable Medicamentos. Ellos evaluaron la relación entre concentraciones de IL-6 y de IL-10 en plasma y fluido cefalorraquídeo (CSF) y niveles de dolor reportados por pacientes con dolor crónico no oncológico que recibían opioides intratecales ( morfina o hidromorfona intratecal sola o en combinación con anestésicos locales). Encontraron correlaciones inversas significativas en pacientes que recibían infusiones intratecales de opioides a largo plazo entre intensidad del dolor y concentraciones plasmáticas (pero no en concentraciones en CSF) de IL-10 e IL-6, y a pesar de la variabilidad considerable inter-paciente en las concentraciones de CSF de IL-6 en el cohorte de largo plazo, la concentración media de IL-6 fue aproximadamente 5 veces más alta en pacientes que recibían opioides intratecales a largo plazo en relación a los que habían recibido opioides intratecales únicamente por 3 meses.

García-Lozano, Capilla-Sevilla, García-López y Moreno-Gallego (2008) realizaron un estudio con mujeres con fibromialgia y evaluaron síntomas de depresión, ansiedad e intensidad del dolor. Midió concentraciones de citocinas proinflamatorias de interleucina IL-6, IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), y encontraron que las concentraciones de IL-8 fueron estadísticamente más bajas en pacientes que en controles, no observaron diferencias con respecto a las concentraciones de IL-6, IL-10 y TNF $\alpha$ . Observaron también una reducción significativa de IL-6, IL-8 y TNF $\alpha$  en los pacientes de mayor edad. No encontraron relación entre los valores de estas citocinas y los síntomas ansioso-depresivos, ni diferencias en las concentraciones séricas de citocinas entre pacientes con fibromialgia y controles, con la excepción de una reducción de IL-8 en los pacientes con fibromialgia que mencionan podría ser debida a la mayor edad de los pacientes con respecto a los controles.

En un estudio con pacientes con síndrome de boca ardorosa (SBA) (Qianming, Juan, Mei, Hongmei, Bingqi, 2007) se encontró que los valores de depresión evaluados con la Escala Hamilton eran significativamente más altos en estos pacientes que en los controles y que se correlacionaban positivamente a sus valores de intensidad de dolor (medidos con la escala visual análoga [EVA]). También encontraron que la IL-6 en

suero en estos pacientes con SBA era mucho más baja que en los controles y estaba negativamente correlacionada con sus valores EVA. Estos investigadores no encontraron relaciones significativas entre IL-6 y puntuaciones de depresión. Concluyen que la IL-6 en suero de pacientes con síndrome de boca ardorosa está disminuida y negativamente correlacionada al dolor crónico.

### ***Sistema inmunológico, estilo de enfrentamiento y dolor***

Zautra et al (2008) investigaron si la terapia cognitivo conductual y las intervenciones de conciencia plena que se dirigen a respuestas de estrés crónico, dolor y depresión, reducen el dolor y mejoran la calidad de la vida cotidiana de adultos con artritis reumatoide (AR). Agruparon 144 participantes con RA en grupos de 6-10 participantes y asignaron aleatoriamente a uno de tres tratamientos: terapia cognitivo conductual para dolor (D); meditación de conciencia plena y terapia de regulación de emoción (M); o al grupo de sólo educación (E), el cual sirvió como un control de atención placebo. Los investigadores tomaron un acercamiento multimétodo, empleando diarios y evaluación de laboratorio de dolor y niveles estimulados por mitógeno de interleucina-6 (IL-6). Los participantes que recibieron la terapia cognitivo conductual para el dolor mostraron la mayor mejora Pre a Post en el autorreporte de control del dolor y reducciones de la IL-6. Tanto este grupo como el de la meditación de conciencia plena y la terapia de regulación de emoción mostraron mayor mejora en la eficacia del afrontamiento que el grupo de sólo educación. El valor relativo de los tratamientos varió como una función de la historia de depresión. Los pacientes con AR con depresión recurrente se beneficiaron más de la meditación de conciencia plena y la terapia de regulación de emoción a través de muchas evaluaciones, incluyendo el afecto negativo y positivo y los niveles de los médicos del dolor de las articulaciones, indicando que los aspectos de regulación de la emoción de ese tratamiento fueron más benéficos para aquellos con características depresivas crónicas.

## ***Interleucina 6 (IL-6)***

La interleucina 6 (IL-6) forma parte de la familia de moléculas de proteínas pequeñas activas biológicamente conocidas como citocinas. Es liberada por una variedad de tejidos, incluyendo leucocitos activados, adipositos y células endoteliales, y está involucrada en muchos procesos en el cuerpo. La IL-6 juega un importante papel en la estimulación de la respuesta inmune a la infección o trauma induciendo la producción de proteínas de fase aguda como la CRP (proteína C reactiva) y con la inducción de fiebre (McCarty, 1999; Castell, Gomez-Lechon, David, 1990). Adicionalmente a su rol pro-inflamatorio, la IL-6 también tiene propiedades anti-inflamatorias (Tilg, Trehu, Atkins, 1994).

Se ha encontrado RNA mensajero de IL-6 en tejidos de glándulas salivales labiales de humanos sanos y los niveles de expresión de los RNAsm fueron regulados hacia arriba o hacia abajo por células linfoides infiltradoras adyacentes focales.

Las células epiteliales en las glándulas salivales son participantes activos en el proceso del síndrome de Sjögren, y los niveles salivales de IL-6 están aumentados en esa enfermedad (Sun, Emmert-Buck, Fox, 1998; Tishler, Yaron, Shirazi, et al. 1999). Niveles salivales de IL-6 también están aumentados en enfermedades periodontales.

Hace casi 25 años, se descubrió la interleucina 6 (IL-6) como una citocina inflamatoria involucrada en la diferenciación de células B. Actualmente, la IL-6 es reconocida como una citocina con gran versatilidad, con acciones pleitrópicas no sólo en células inmunes, sino también en otros tipos de células, como las células del sistema nervioso central (SNC).

La IL-6 tiene una posición central en el patrón de reacciones neuroinflamatorias, y más específicamente, tiene un rol en procesos neurodegenerativos, que acompañan a la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y la excitotoxicidad. Adicionalmente, se ha mostrado que la IL-6 participa en múltiples procesos fisiológicos del SNC, como la homeostasis neuronal, la astrogliogénesis y la

diferenciación neuronal. Los mecanismos moleculares que subyacen las funciones de la IL-6 en el cerebro apenas han comenzado a emerger.

Es evidente ya, que la IL-6 tiene una acción dicotómica en el SNC, desplegando propiedades neurotróficas por un lado y acciones perjudiciales por el otro. Esto acorde a su papel central en la neuroinflamación, la cual evolucionó como un proceso benéfico, destinado a mantener la homeostasis del tejido, pero que puede tornarse maligna cuando es exagerada. En esta perspectiva, no es sorprendente que las acciones de la IL-6 “con buenas intenciones” causen frecuentemente daño en lugar de llevar a la recuperación (Spooren, Kolmus, Laureys, Clinckers, De Keyser, Haegeman, Gerlo, 2011).

### ***Mediciones en saliva***

La saliva tiene el potencial de convertirse en una muestra de diagnóstico de primera línea de elección debido a los avances en las tecnologías de detección emparejadas con combinaciones de biomoléculas con relevancia clínica (Pfaffe et al. 2011). La medición de los biomarcadores en la saliva completa puede proporcionar una herramienta significativa para evaluar el estatus inmunológico y endocrinológico asociado con el ejercicio y el entrenamiento (Papacosta, Nassis, 2011).

La saliva es la secreción más comúnmente usada para la medición de anticuerpos secretados en la evaluación del estatus inmune mucoso (Gleeson, Pyne, 2000).

Es importante que al analizar los datos obtenidos de muestras de saliva se considere que varios estudios han reportado que no se encuentra una correlación entre las citocinas medidas en suero y en saliva. Minetto et al (2005) reportaron que las respuestas de IL-6 al ejercicio en suero y saliva estaban disociadas. Posiblemente debido a la falta de relaciones entre las rutas sistémicas musculares y salivales de la producción de la IL-6, por lo que afirman que los asuntos analíticos que conciernen mediciones de la IL-6 en saliva merecen atención, principalmente enfocada hacia el

método de recolección utilizado para obtener la saliva. Años después Minetto et al (2007) demostraron que los niveles de IL-6 de las muestras salivales recolectadas por medio de popotes (por ejemplo Salicap) eran más altos que aquellos de las muestras obtenidas por medio de algodones (Salivette).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **Objetivo**

Evaluar la relación que existe entre un marcador del sistema inmunológico (interleucina-6) y los estilos de enfrentamiento (Directivo-Revalorativo, Emocional-Negativo, Evasivo, Directo, Revalorativo) en pacientes con dolor crónico no oncológico.

### **Objetivos específicos**

Evaluar IL-6 en saliva, estilos de enfrentamiento, evaluación subjetiva del dolor (Evaluación Visual Análoga EVA), antigüedad del dolor, calidad subjetiva de sueño, índice de masa corporal (IMC), depresión y ansiedad en pacientes con dolor crónico y en personas sin este dolor.

Identificar si existen diferencias entre los grupos de dolor crónico y de no dolor crónico en las variables IL-6, estilos de enfrentamiento, calidad de sueño, depresión y ansiedad.

Determinar si existe relación de la IL-6 en saliva con la edad, el sexo, los estilos de enfrentamiento, con el EVA de dolor, con la antigüedad del dolor, con la calidad subjetiva de sueño, con los medicamentos que toman (antidepresivos o no), con el IMC, con la ansiedad y con la depresión en pacientes con dolor crónico.



## **Pregunta de investigación**

¿Existe una relación entre la interleucina-6, los diferentes estilos de enfrentamiento, EVA de dolor, la antigüedad del dolor, el IMC, la calidad subjetiva de sueño, las horas de sueño de la noche anterior a la toma de muestra, los niveles de depresión y ansiedad en personas con dolor crónico y sin éste?

## **Justificación**

Datos psiconeuroinmunológicos ofrecen una posibilidad de poder usar el tratamiento psicológico como apoyo al tratamiento farmacológico o incluso como tratamiento preventivo de la enfermedad (Gómez, Escobar, 2002).

Los resultados de Zin, Nissen y Callaghan (2010) antes descritos, sugieren que las citocinas IL-6 e IL-10 son posibles marcadores de dolor persistente, por lo que merecen ser investigadas más a fondo.

Los diversos hallazgos en niveles de IL-6 en trastornos depresivos (Marques-Deak AH, Lotufo Neto F, Dominguez WV et al., 2007; Maes M., 1995; Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H., 1995; Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E et al., 1996; Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H., 2000) promueven más estudios que evalúen estas variables para aclarar la inconsistencia de los resultados.

## **Hipótesis**

H<sub>1</sub> Existen diferentes estilos de enfrentamiento entre pacientes con dolor crónico y personas sin dolor crónico.

H<sub>2</sub> Existe diferencia en los niveles de la IL-6 del grupo con dolor crónico y del grupo sin dolor.

H<sub>3</sub> Existe diferencia en los niveles de depresión y de ansiedad en función del dolor.

H<sub>4</sub> Existe diferencia en la Calidad Subjetiva de Sueño del grupo de dolor crónico y el grupo sin dolor.

H<sub>5</sub> Existe relación del estilo de enfrentamiento con la antigüedad y el EVA de dolor en los pacientes con dolor crónico.

H<sub>6</sub> Existe relación de la IL-6 con la antigüedad y el EVA de dolor en los pacientes con dolor crónico.

H<sub>7</sub> Existe correlación entre el nivel de IL-6 y la depresión y la ansiedad.

H<sub>8</sub> Existen diferencias en la IL-6 en función de la edad, el IMC y el ejercicio.

H<sub>9</sub> Existe correlación entre la IL-6 y el estilo de enfrentamiento.

H<sub>10</sub> Existe correlación entre la IL-6 y la Calidad subjetiva de sueño.

## **Variables**

- Marcador inmunológico – concentración de interleucina-6 en saliva medida por medio de ELISA en su formato sándwich.
- Estilos de enfrentamiento – Directivo-Revalorativo, Emocional-Negativo, Evasivo, Emocional-Evasivo, Directo, Revalorativo, Social-Emocional Negativo. Medidas con la Escala Multidimensional-Multisituacional de Estilos de Enfrentamiento (EMMEE) de Góngora Coronado y Reyes Lagunes, 1998 (Góngora y Reyes, 1998).
- Dolor crónico no oncológico – neuropático y musculoesquelético (somático).
- Antigüedad del dolor – medida en años.
- Evaluación subjetiva del dolor – EVA de dolor (Escala Visual Análoga donde 0 [no hay dolor] -10 [dolor insoportable]).

- Depresión – puntaje y nivel: mínima, leve, moderada o severa. Medida con el Inventario de Depresión de Beck estandarizado para población mexicana (Jurado, et. al., 1998)
- Ansiedad – mínima, leve, moderada o severa. Medida con el Inventario de Ansiedad de Beck estandarizado para población mexicana (Robles, Varela, Jurado, Páez, 2001)
- Ejercicio – si realizan o no ejercicio
- IMC – normal, sobrepeso, obeso I, obeso II, obeso III. Clasificación del puntaje de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (1995). Puntaje obtenido dividiendo el peso (kg) entre el cuadrado de su estatura (m).

## **MÉTODO**

### **Participantes**

En el estudio participaron 10 pacientes con dolor crónico de la Clínica del Dolor del CMN 20 de Noviembre ISSSTE con diagnóstico no oncológico con edades entre 43 y 63 años de edad, 2 hombres y 8 mujeres. También participaron 12 voluntarios externos entre 38 y 66 años de edad, 5 hombres y 6 mujeres. Todos aceptaron participar en el estudio y firmaron un Consentimiento Informado.

#### *Criterios de exclusión:*

Fumadores, que hubieran consumido más de 10 bebidas alcohólicas en la semana previa al estudio o hubieran bebido más de 10 bebidas con cafeína en las últimas 48 hrs previas al estudio. Estos criterios de exclusión son los reportados en la literatura de estudios que involucran mediciones del sistema inmunológico (por ejemplo Stowell, Kiecolt-Glaser y Glaser, 2001).

## **Aparatos e instrumentos**

*Escala Multidimensional-Multisituacional de Estilos de Enfrentamiento (EMMEE) Reyes Lagunes 1998* (Góngora y Reyes, 1998). Esta escala realizada y validada con muestra mexicana, evalúa el enfrentamiento como rasgo de personalidad (vida) y el enfrentamiento como estado (salud, familia, pareja, amigos, escuela, trabajo). Los estilos que propone son: a) Directo-Revalorativo: cuando la persona hace algo para resolver el problema, tratando de aprender o ver lo positivo de la situación; b) Emocional-Negativo: cuando la persona expresa un sentimiento o una emoción que no lleva directamente a la solución del problema; c) Evasivo: cuando la persona evita, escapa o minimiza el problema y su solución; d) Emocional-Evasivo: cuando la persona expresa un sentimiento o una emoción que no resuelve directamente el problema, y tiende a evitar o escapar del mismo; e) Directo: cuando la persona hace algo para resolver el problema; f) Revalorativo: cuando la persona le da un sentido positivo al problema, trata de aprender de la situación o de alguna manera mejorar su percepción; g) Social-Emocional Negativo: cuando la persona expresa algún sentimiento o emoción que no le lleva directamente a la solución del problema, pero pide ayuda a otros.

Los autores prefieren la palabra enfrentamiento sobre la palabra afrontamiento (la que comúnmente es más usada) o confrontación porque refieren que es la palabra que mejor representa el significado amplio del concepto, significa tanto tener enfrente, como luchar y superar los problemas. En cambio aunque el término afrontar o afrontamiento se ha usado cada vez con mayor frecuencia en la actualidad para traducir la palabra coping del inglés, ésta tiene una connotación de un acercamiento frente a frente con el problema, cuando en realidad y principalmente en nuestra cultura, no abordamos los problemas encarándolos (Góngora, 2000).

El instrumento tiene un formato de escala tipo Likert pictórica con siete opciones de respuesta con cuadros de diferente tamaño y con 18 reactivos en cada una de las situaciones problema.

En este estudio únicamente se utilizaron dos partes de la prueba, la que mide el enfrentamiento como rasgo de personalidad y como estado en Salud. Los valores de consistencia interna  $\alpha$  de Cronbach se presentan en la Tabla 1.

<b>Consistencia interna de la EMMEE</b>	
<i>Enfrentamiento Rasgo (Vida)</i>	$\alpha = 0.7429$
Directo-Revalorativo	$\alpha = 0.8302$
Emocional-Negativo	$\alpha = 0.7802$
Evasivo	$\alpha = 0.6638$
<i>Enfrentamiento Estado</i>	$\alpha = 0.7629$
Emocional Evasivo	$\alpha = 0.7306$
Revalorativo	$\alpha = 0.7445$
Directo	$\alpha = 0.6824$

*Tabla 1. Valores de consistencia interna  $\alpha$  de Cronbach para cada dimensión y factor de la EMMEE utilizados en este estudio.*

*Inventario de Depresión de Beck estandarizado para población mexicana (Jurado, et. al., 1998)*

Consta de 21 reactivos relacionados con actitudes y síntomas de depresión distribuidos en cuatro factores: humor depresivo, anergia, discomunicación y ritmopatía. Cuenta con una confiabilidad obtenida por consistencia interna Alfa de Cronbach = 0.87,  $p < .000$ . El participante responde dentro de un continuo de cuatro opciones las cuales tienen un puntaje de 0 a 3. Al finalizar se obtiene un puntaje que se relaciona con cuatro niveles de depresión: mínima, leve, moderada o severa.

*Inventario de Ansiedad de Beck estandarizado para población mexicana (Robles et al, 2001)*

Esta es una traducción y estandarización con población mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck. Está conformada por cuatro factores principales y cuenta con una consistencia interna Alfa de Cronbach = 0.83.

### *Calidad subjetiva de sueño (Anexo 1)*

Esta prueba realizada y validada con población mexicana se compone de 5 factores relacionados con el sueño: Calidad de Sueño, Insomnio, Somnolencia, Molestias Somáticas y Horarios de Sueño. La escala explica el 52.3% de la varianza con un alpha de Cronbach global de 0.78. El participante responde eligiendo una de cuatro opciones las cuales tienen un puntaje de 0 a 3. Al finalizar se obtiene un puntaje que mientras más elevado significa peor calidad subjetiva de sueño.

### **Diseño**

Este trabajo propone investigación sistemática y empírica en la que no se manipularán las variables independientes, por lo que el diseño adecuado para llevarlo a cabo es uno no experimental. Dado que el estudio propuesto se centra en analizar cuál es el nivel de IL-6, el Estilo de Enfrentamiento, la Calidad Subjetiva de Sueño, Ansiedad, Depresión, EVA de dolor y la Antigüedad del dolor, el tipo de diseño no experimental apropiado para estos estudios es el transversal o transeccional. Los diseños de investigación transeccional o transversal recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único; su propósito es describir variables, y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado. Sin embargo, el presente trabajo no pretende únicamente describir variables, sino buscar una correlación entre ambas variables y hacer comparaciones entre grupo control y experimental, por lo que el diseño será **transeccional correlacional de dos grupos**, pues éste tiene como objetivo describir relaciones entre dos o más variables en un momento determinado (Hernández Sampieri, Fernández-Collado, Baptista Lucio, 2006).

### **Procedimiento**

A cada paciente se le pidió una muestra de saliva entre las 7:00hrs y las 12:30hrs, la cual se recolectó por medio de tubos Salivette, éstos son de polipropileno con un

tubito interno dentro del cual hay un algodón cilíndrico, el cual masticaba el participante durante un minuto (o hasta que sintiera que ya no podía evitar tragar saliva) y posteriormente devolvía al tubo. El algodón se depositaba directamente del tubo a la boca e igualmente de la boca al tubo de polipropileno sin tocarlo con los dedos para evitar contaminación. En el caso de los pacientes en cama, se les colocaba el algodón en la boca utilizando un guante de látex esterilizado y una vez listo se les retiraba y se colocaba en el tubo. Una vez tomada la muestra de saliva, se marcaba el tubo con un número y se metía en una hielera o termo con hielo frapeado para evitar la degradación de la IL-6 (como toda proteína, la IL-6 es muy sensible a cambios de temperatura por lo que puede degradarse fácilmente). Después de tomar la muestra, se les proporcionó una serie de cuestionarios (Anexo 1) que incluían una sección de datos generales, el Cuestionario de Calidad Subjetiva de Sueño, la parte de Enfrentamiento como rasgo (Vida) y la de enfrentamiento como estado (Salud) de la Escala Multidimensional-Multisituacional de Estilos de Enfrentamiento, y las Escalas de Depresión y de Ansiedad de Beck. Estos cuestionarios los respondían individualmente, excepto por los pacientes que estaban en cama o personas que tenían problemas visuales, a quienes les ayudaba una tercera persona leyéndoles y contestando lo que el participante les indicaba.

### **Análisis de la IL-6**

Las muestras de saliva eran transportadas al Laboratorio de Inmunorregulación de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN el mismo día que eran recolectadas, en donde se centrifugaban por 10 min a 3000rpm. Posteriormente, se quitaban los algodones y el contenedor interno del tubo y se cerraban bien, se colocaban en una bolsa de plástico y se metían a un Congelador Revco a -70° C.

Para determinar la concentración de IL-6 se realizó un ensayo de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbant Assay) en su formato de “sándwich”, siguiendo el protocolo del fabricante (Sino Biological Inc.) y que a continuación se describe brevemente: se

diluyó el anticuerpo de captura (anticuerpo monoclonal IL-6 de ratón) a una concentración de 1µl/mL/pozo, en regulador de carbonatos (0.05M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.05 M NaHCO<sub>3</sub>) pH 9.6, para forrar con 100µl del anticuerpo diluido el número de pozos necesarios de la placa de poliestireno especial para ELISA, (MAXISORB, NUNC) se incubó toda la noche a 4°C. Al día siguiente se lavaron los pozos 3 veces con solución TBST (25mM Tris, 0.05% Tween20, pH 7.2-7.4) para posteriormente bloquear cada uno de los pozos de la placa con 300µl de solución bloqueadora (2% de Albumina Sérica Bovina en solución de TBST) e incubar por 1 hora a temperatura ambiente, desechar la solución de bloqueo y adicionar 100µl de las muestras o de IL-6 recombinante (curva tipo) en solución de dilución (TBST con 0.1% de Albúmina Sérica Bovina) e incubar la placa por 1 hora a 37°C. Después de la hora de incubación, se desechó el contenido de los pozos y se lavó por 3 veces cada pozo. Se adicionó 100µl de anticuerpo de detección (anticuerpo policlonal IL-6 de conejo-conjugado con biotina) a una concentración de 2µg/mL/pozo y se incubó por 1 hora a 37°C, pasada la hora, se lavó la placa con TBST, tres veces y se adicionaron 100µl/pozo de la “streptavidina-HRP”, se incubó por 1 hora a 37°C, posteriormente se adicionaron 100µl del substrato de la enzima (4mg de orto-fenilén diamina, 4µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%(v/v) en 10 mL de regulador de citratos-fosfatos pH5.0) y se dejó desarrollar el color amarillo por 40 minutos, protegido de la luz a 37°C, se detiene la reacción con 30µl de solución de paro (ácido sulfúrico 8 N) a cada pozo, se lee la placa a una longitud de onda de 590nm en un lector de ELISAs. Se trazó la curva estándar para la proteína recombinante IL-6 y se interpolaron los valores de densidades ópticas (OD) de las muestras procesadas, para determinar la concentración en picogramos por mililitro (pg/mL) para cada muestra.

### **Análisis de datos**

Para el análisis de la IL-6 se excluyó a una paciente que tomaba un inmunosupresor (Betametasona) y que tenía Síndrome de Sjögren (los niveles salivales de IL-6 están aumentados en esta enfermedad, pues las células epiteliales en las glándulas salivales



son participantes activos en el proceso del síndrome de Sjögren [Sun, Emmert-Buck, Fox, 1998; Tishler, Yaron, Shirazi, et al. 1999]]. Además se excluyó también a un paciente que tomaba imipramina, pues se ha reportado que incrementa la producción de IL-6 (Kubera et al, 2004). Los datos de las demás variables de estudio de estos pacientes sí fueron considerados dentro del análisis de datos.

Uno de los participantes controles reportó en los cuestionarios tener dolor crónico, por lo que sus datos se analizaron junto con los del primer grupo.

Los datos se analizaron por medio del programa IBM SPSS Statistics 19. Se analizó la diferencia de medias entre el grupo con dolor crónico y el grupo sin dolor con la prueba U de Mann Whitney. Mientras que para evaluar si existían correlaciones bivariadas entre las diferentes variables, se utilizó una r de Spearman.

## RESULTADOS

### Variables sociodemográficas

	CON DOLOR (n= 11)		SIN DOLOR (n= 11)	
	$\bar{x}$	(D.E.)	$\bar{x}$	(D.E.)
Edad	53.09	±6.92	52.73	±6.90

*Tabla 2. Datos de edad de la muestra total.*

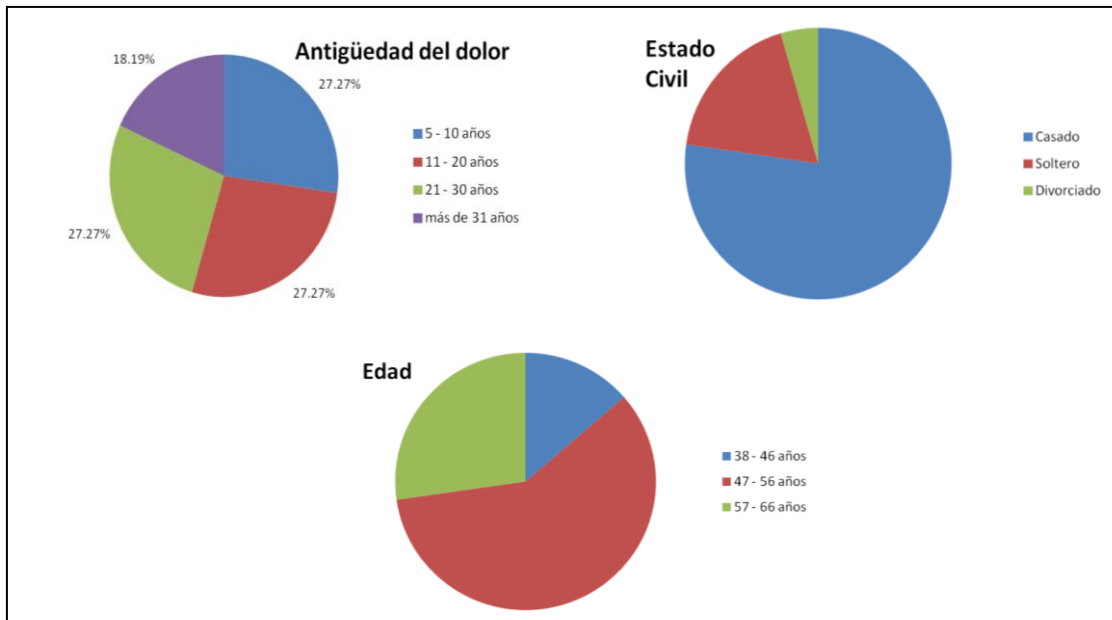


Figura 1. Datos demográficos de la muestra total (N=22). En el caso de la antigüedad del dolor, los datos son del grupo de pacientes con dolor crónico únicamente.

- Diagnóstico médico

Grupo con dolor

Dos de los pacientes con dolor crónico tenían dolor musculoesquelético y los 9 restantes dolor neuropático. Los diagnósticos médicos causantes del dolor crónico en los pacientes fueron: 5 pacientes con Dx de Síndrome de Postlaminectomía, 2 con Dx Radiculopatía, 1 con Cervicalgia, 1 con Hernia de disco cervical y lumbar y 1 con Artritis y Colitis (Fig. 2).

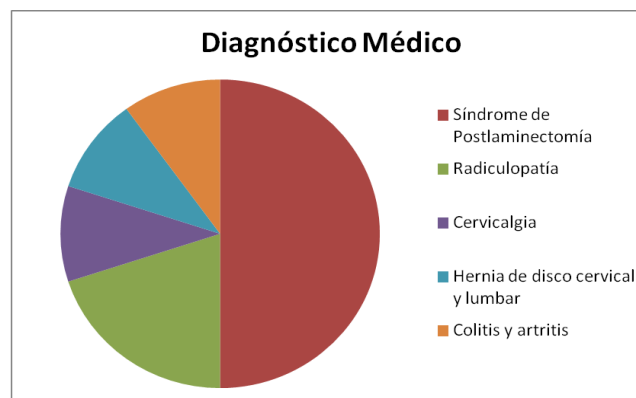


Figura 2. Diagnósticos médicos causantes del dolor crónico en los pacientes

### *Comorbilidades*

Además del Síndrome de Postlaminectomía, una paciente tenía diabetes e hipertensión.

#### Grupo Sin Dolor

Dentro de este grupo hubo dos personas con Hipertensión, una con Diabetes, una con Epilepsia y una que tenía gripa al momento del estudio.

- Tratamiento Farmacológico

Todos los pacientes del grupo de dolor, exceptuando la persona que se incluyó al final a este grupo y que no era paciente de la Clínica del Dolor del CMN 20 de noviembre, tomaban medicamentos, principalmente: Benzodiazepinas, Antiepilépticos, Antiulcerosos, Analgésicos Agonistas Opioides, Antidepresivos, Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y Analgésicos. En menor proporción también tomaban Antihipertensivos, Laxantes, Ansiolíticos, Antibióticos, Derivados de la Morfina. 5 pacientes tenían además un Neuroestimulador de nervios espinales a nivel lumbar para el control de su dolor.

Algunas personas del grupo sin dolor también tomaban medicamentos, entre los que se encontraban Hormonas, Antidiabéticos y Antihipertensivos.

### **Estilos de Enfrentamiento**

Para identificar si existía diferencia en los estilos de enfrentamiento al comparar el grupo de dolor crónico con el grupo sin dolor se realizó un análisis con Prueba de U de Mann-Whitney y se encontró que existen diferencias significativas entre ambos grupos en el estilo de enfrentamiento Emocional Negativo y en el Evasivo para el Enfrentamiento como Rasgo, sin embargo no existen diferencias entre ambos grupos en cuanto al estilo Directo Revalorativo (Tabla 3). Para el enfrentamiento Emocional Negativo la media de rango para el grupo de dolor es de 15.05 y para el grupo de no

dolor 7.95, por lo que el grupo de pacientes con dolor utilizan este estilo de enfrentamiento más que el grupo de no dolor, lo mismo sucedió con el enfrentamiento Evasivo, en el cual el grupo con dolor crónico tuvo una media de rango de 14.45 y el grupo sin dolor de 8.55 (Tabla 4).

Diferencias de Estilos de Enfrentamiento-Rasgo (Vida)			
Estilo de enfrentamiento	U Mann Whitney	Z	Sig. asintótica unilateral
Directo Revalorativo	59.500	-.066	.949
Emocional Negativo	21.500	-2.567	.008
Evasivo	28.000	-2.152	.034

*Tabla 3. Diferencias de Estilos de Enfrentamiento como rasgo al comparar el grupo con dolor crónico con el grupo sin dolor.*

Medias de rango		
Estilo de Enfrentamiento	CON DOLOR (n= 11)	SIN DOLOR (n= 11)
Directo-Revalorativo	11.59	11.41
Emocional-Negativo	15.05	7.95
Evasivo	14.45	8.55

*Tabla 4. Distribución de Estilos de Enfrentamiento como rasgo (Vida) entre los grupos de Dolor y Sin Dolor.*

Para el enfrentamiento como estado (Salud) se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en los 3 estilos de enfrentamiento, Emocional Evasivo, Revalorativo y Directo (Tabla 5). Para el enfrentamiento Emocional Evasivo la media de rango para el grupo de dolor es de 16.32, y para el grupo sin dolor es de 6.68. Para el grupo de dolor, las medias de rango para el Enfrentamiento Revalorativo y para el Directo son de 14.77 y de 14.50 respectivamente, mientras que para el grupo sin dolor son de 8.23 y 8.50 respectivamente.

Diferencias de Estilos de Enfrentamiento-Estado (Salud)			
Estilo de enfrentamiento	U Mann Whitney	Z	Sig. asintótica unilateral
Emocional Evasivo	7.500	-3.486	.000
Revalorativo	24.500	-2.378	.016
Directo	27.500	-2.199	.028

Tabla 5. Diferencias de Estilos de Enfrentamiento como Estado (en Salud) al comparar el grupo con dolor crónico con el grupo sin dolor.

Medias de rango		
Estilo de Enfrentamiento	CON DOLOR (n= 11)	SIN DOLOR (n= 11)
Emocional Evasivo	16.32	6.68
Revalorativo	14.77	8.23
Directo	14.50	8.50

Tabla 6. Distribución de Estilos de Enfrentamiento como estado (Salud) entre los grupos de Dolor y Sin Dolor.

### Ansiedad y depresión

Se analizaron las medias de las variables Depresión y Ansiedad puntajes con U Mann Whitney y las diferencias fueron significativas para ambas variables (Tabla 7). Los rangos medios para el grupo con dolor fueron mayores que para el grupo sin dolor (Depresión: 15.73 para el grupo con dolor y 7.27 para el grupo sin dolor. Ansiedad: 16.23 para el grupo con dolor y 6.77 para el grupo sin dolor).

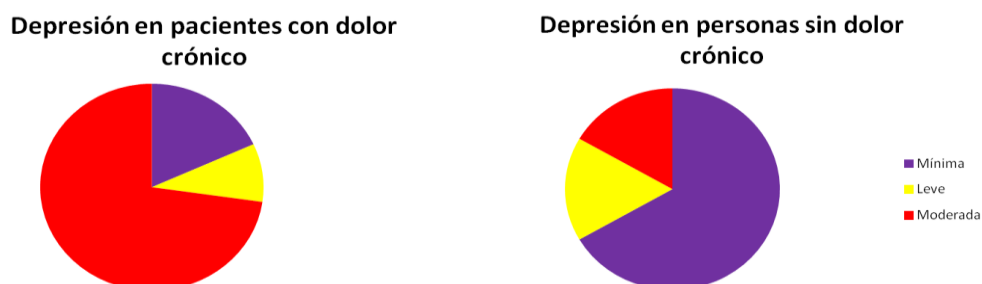


Fig. 3 Porcentaje de Depresión por niveles en cada uno de los grupos

Además Dolor y depresión correlacionaron significativamente con una  $r = .670$  con un valor de confianza de 0.01.

Diferencias Puntajes de Depresión y Ansiedad			
	U Mann Whitney	Z	Sig. asintótica unilateral
Depresión	14.000	-3.068	.001
Ansiedad	8.500	-3.421	.000

*Tabla 7. Diferencias de las variables Depresión y Ansiedad comparando el grupo de dolor crónico con el grupo sin dolor.*

### **Calidad Subjetiva de sueño**

Se encontró diferencias significativas entre el grupo de dolor y el de no dolor al comparar las medias de calidad de sueño. Habiendo una mayor media de rango para el grupo con dolor (15.95) que para el grupo sin dolor (7.05). Recordemos que a mayor puntaje, más afectada está su Calidad de Sueño.

Diferencias Puntajes de Depresión y Ansiedad			
	U Mann Whitney	Z	Sig. asintótica unilateral
Calidad Subjetiva de Sueño	11.500	-3.221	.001

*Tabla 8. Diferencias significativas entre ambos grupos para la variable Calidad de Sueño.*

### **Variables del dolor**

Se correlacionaron los 3 estilos de enfrentamiento de cada dimensión con las variables del dolor Antigüedad y EVA actual. Se encontró una correlación significativa entre el estilo Directo-Revalorativo de Enfrentamiento como rasgo y la Antigüedad del dolor.

Correlación Estilos de enfrentamiento con variables del dolor

		Antigüedad		EVA actual		EVA promedio de la semana	
		r	$\alpha$	r	$\alpha$	r	$\alpha$
Enfrentamiento como Rasgo	Directo-Revalorativo	-.657	.028	.124	.582	.560	.073
	Emocional-Negativo	-.203	.550	.672	.001	.099	.773
	Evasivo	-.009	.978	.500	.018	-.141	.679
Enfrentamiento como Estado (Salud)	Emocional Evasivo	-.324	.331	.795	.000	.267	.427
	Revalorativo	.333	.318	.451	.035	.030	.930
	Directo	-.366	.269	.541	.009	.309	.355

Tabla 8. Correlación de los diferentes estilos de enfrentamiento con la antigüedad y el EVA de dolor actual y promedio de la semana.

El EVA actual (intensidad de dolor al momento del estudio) correlacionó significativamente con los 3 Estilos de Enfrentamiento de Salud (Emocional Evasivo, Revalorativo y Directo) y con los Estilos Emocional-Negativo y con el Evasivo para Enfrentamiento como rasgo.

También se buscó correlación de la variable EVA promedio de la semana con cada Estilo de Enfrentamiento y no se encontraron correlaciones significativas con ninguna.

## IL-6

Para identificar diferencias de la IL-6 entre ambos grupos se realizó una prueba t y se obtuvo una  $t = .659$  con sig. de .517, por lo que no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

	CON DOLOR (n= 11)		SIN DOLOR (n= 11)	
	$\bar{x}$	(D.E.)	$\bar{x}$	(D.E.)
IL-6	2404.55	$\pm 451.92$	2621.73	$\pm 995.43$

Tabla 9. Medias de IL-6 en los grupos con dolor y sin dolor crónico.

Se buscaron correlaciones por medio de la Rho de Spearman entre IL-6 y las variables de dolor (EVA y Antigüedad), la depresión y la ansiedad y no se encontraron correlaciones significativas.

Correlaciones de IL-6		
	r	$\alpha$
EVA	.012	.958
Antigüedad de dolor	.162	.633
Depresión	.189	.400
Ansiedad	-.185	.411

*Tabla 10. Correlación de la IL-6 con las variables de dolor.*

Para identificar si existían diferencias de IL-6 por grupo de edad (38-46; 47-56 y 57-66) se realizó primero una Prueba de Levene para buscar Homogeneidad de varianzas, la cual indicó que sí había Homocedasticidad ( $p=.240$ ), por lo que se procedió a realizar una Prueba de Kruskal-Wallis la cual arrojó una  $p=.261$ , con lo que podemos afirmar que no existen diferencias significativas de la IL-6 en los tres diferentes grupos de edad.

Igualmente, después de establecer Homogeneidad de varianzas para los grupos de IMC con una  $p=.774$ , se buscó si había diferencias entre grupos y resultó una  $p=.844$ , por lo que no hay diferencias de IL-6 entre los diferentes grupos de IMC.

Se realizó una prueba t para identificar diferencias de la IL-6 entre el grupo de personas que reportaron hacer ejercicio y el grupo de personas que no y se obtuvo una  $t = -.792$  con sig. de  $.438$ , por lo que no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

También se buscaron correlaciones entre la IL-6 y los estilos de enfrentamiento y no se encontraron valores significativos.



Correlaciones de IL-6			
		r	$\alpha$
Enfrentamiento como Rasgo	Directo-Revalorativo	-.009	.967
	Emocional-Negativo	.001	.997
	Evasivo	.067	.768
Enfrentamiento como Estado (Salud)	Emocional Evasivo	-.083	.713
	Revalorativo	-.209	.350
	Directo	-.128	.570

*Tabla 11. Correlación de la IL-6 con los estilos de Enfrentamiento*

Además se buscó correlación entre IL-6 y la Calidad Subjetiva de sueño, se obtuvo una  $r=.000$   $\alpha=.999$ , por lo que ésta no fue significativa. La correlación entre IL-6 y horas de sueño la noche anterior a la toma de muestra tampoco fue significativa ( $r=-.063$ ;  $\alpha=.780$ ), así como la correlación entre la IL-6 y edad.

Se realizó también una prueba t para buscar diferencia de medias de IL-6 entre las personas que tomaban antidepresivos y los que no tomaban y no se encontraron diferencias significativas.

## **Discusión**

En la presente investigación se identificó que existen diferencias entre el grupo de personas con dolor y el grupo de personas sin dolor, de Estilos de Enfrentamiento tanto para la situación general de Vida (Rasgo), como para la situación de problemas de Salud. Para el enfrentamiento como rasgo, existen diferencias en cuanto a los estilos predominantes entre pacientes con dolor crónico y el otro grupo, el estilo Emocional Negativo es el predominante para las personas con dolor y en segundo lugar está el estilo Evasivo. Los datos del grupo de personas sin dolor coinciden con lo que Góngora (2000) reporta de su muestra total de mexicanos en donde el estilo Directo Revalorativo es la primera opción, tiene la media más alta; y aunque no hay diferencias significativas entre puntuaciones del estilo Directo Revalorativo ente

ambos grupos, éste es la primera opción para las personas sin dolor y la última para pacientes con dolor crónico.

Para la situación de problemas de Salud, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos para los tres estilos de Enfrentamiento, en donde predomina para el grupo con dolor el estilo Emocional Evasivo, mientras que en el grupo sin dolor predominó el Directo. Cabe destacar que las diferencias de puntuaciones entre el segundo estilo de preferencia (el estilo Revalorativo) y el tercero (Directo) fueron mínimas para los pacientes con dolor crónico, con medias de rango de 14.77 y 14.50 respectivamente. Así mismo, las diferencias para el grupo sin dolor entre el estilo predominante (Directo) y el que le sigue (Revalorativo) también son mínimas.

También se encontraron correlaciones significativas entre el estilo Directo-Revalorativo de Enfrentamiento como rasgo y la Antigüedad del dolor, así como entre el EVA de dolor y el enfrentamiento Emocional Evasivo, el Revalorativo y el Directo para el enfrentamiento situacional para Salud. Para el enfrentamiento como rasgo se relacionó el EVA con los estilos Emocional-Negativo y con el Evasivo.

Se buscaron diferencias entre ambos grupos (con dolor y sin dolor) en los datos de IL-6 y no se encontraron. Tampoco hubo diferencias significativas en la IL-6 entre hombres y mujeres. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes niveles de depresión. También se buscó una correlación entre uso de antidepresivos y nivel de IL-6 y no se encontró relación significativa. En resumen, no se encontró ninguna correlación significativa entre IL-6 y otra de las variables medidas en este estudio (EVA de dolor, antigüedad de dolor, estilos de enfrentamiento, depresión, edad, calidad de sueño, ejercicio, IMC).

En cuanto a las variables de depresión y ansiedad se encontraron diferencias entre el grupo de dolor y el de no dolor, siendo mayores los puntajes para el grupo con dolor, esto concuerda con numerosos reportes que relacionan al Dolor crónico con síntomas depresivos y ansiosos incrementados (por ej. Loeser, 2001).

La calidad de sueño también fue diferente entre grupo de dolor y de no dolor, resultando con mayores problemas de sueño la muestra con dolor. Este fenómeno ha sido reportado anteriormente (Ayala, 2010) afirmando que la presencia de dolor produce trastornos del dormir.

No se encontraron relación entre los valores de estas citocinas y los síntomas ansioso-depresivos, al igual que en el estudio de García-Lozano et al. (2008).

Se puede apreciar que los datos de la IL-6 en los participantes sin dolor están más dispersos que los de los pacientes con dolor.

Debido a que se ha señalado la interferencia del algodón de los Salivette en los resultados de análisis de la IL-6, es recomendable ser cautelosos al comparar los datos de este estudio con otros datos de IL-6 salival, teniendo en cuenta el método de recolección de saliva, además de recordar que los niveles de IL-6 en saliva y en plasma no son comparables.

Dado que no existen rangos normales de la IL-6 en saliva y se ha demostrado que éstos no son equiparables con los medidos en plasma o suero, no tenemos un rango normal con el cual comparar, sin embargo esta es la razón por la cual este estudio tenía un grupo control, para tener punto de comparación. No obstante, la muestra, tanto de dolor como de no dolor tuvo muchas diferencias y características adicionales las cuales pudieron haber causado un sesgo.

Entonces, una de las principales desventajas del estudio fue la falta de uniformidad de la muestra, provocada por el problema de acceso al hospital, pues a pesar de que en un principio se había considerado criterios de exclusión más amplios, el tiempo para la selección y evaluación de la muestra fue muy acotado, por lo que se tuvo que evaluar a pacientes que presentaban muchas características que nos indicaban que los excluyéramos. Con la muestra para el grupo control también hubo limitantes de tiempo, por lo que más que una muestra control fue una muestra únicamente sin dolor, sin embargo algunos presentaban otros padecimientos o características por los cuales si no se hubiera contado con la limitante de tiempo, se habrían tenido que

excluir. Por ejemplo, se presentaron personas con diferentes enfermedades crónicas ajenas a la variable dolor (hipertensión, diabetes, hipotiroidismo) tanto en el grupo con dolor como en el grupo sin dolor. Además, en un principio se tenía contemplado que las personas que consumían antidepresivos no se incluyeran en el estudio (se ha demostrado en animales y en humanos que los antidepresivos inhiben la producción y/o liberación de citocinas proinflamatorias y que estimulan la producción de citocinas proinflamatorias [Kenis, Maes, 2002]), sin embargo debido a las limitaciones en el hospital para conseguir la muestra, y debido a que los antidepresivos son uno de los tratamientos farmacológicos principales que se recetan para el tratamiento del dolor (por ej. Dworkin, 2003), estos pacientes predominaron en la muestra. Otro factor que podría representar un sesgo fue que uno de los pacientes con dolor estaba por entrar a procedimiento intervencionista de dolor (bloqueo epidural) y otros dos habían salido de uno, y aunque se esperó tiempo suficiente para que el efecto de la anestesia pasara para la toma de la muestra salival (un anesthesiólogo determinó cuando al paciente ya se le había pasado la anestesia), se ha demostrado que el periodo postoperatorio está asociado con alteraciones neuroendócrinas, metabólicas e inmunes, las cuales son el resultado combinado de daño tisular, anestesia, dolor postoperatorio y estrés psicológico (Kennedy, Hall, 1999; Moudgil, 1994; Kiecolt-Glaser, Page, Marucha, et al 1998); así mismo se ha demostrado también la supresión de los mecanismos de defensa inmune en el periodo postoperatorio (Salo, 1992).

Debido a que tres de nuestros participantes tenían hipertensión se hizo una revisión de la IL-6 y los síndromes coronarios, e hipertensivos. Se encontró que los niveles circulantes elevados de IL-6 y TNF $\alpha$  se han reportado consistentemente en pacientes con síndromes coronarios agudos y son predictores de eventos cardiacos futuros y mortalidad en estos pacientes (Biasucci et al, 1999, Ridker et al, 2000).

Los principales inductores de producción de CRP por el hígado son las citocinas inflamatorias IL-6 y TNF $\alpha$ . Estudios prospectivos han mostrado que la IL-6 elevada en plasma está asociada con un riesgo incrementado de una enfermedad coronaria del

corazón en hombres y mujeres de mediana y tercera edad aparentemente sanos (Yudkin et al 2000).

También se ha demostrado que la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus y la artritis reumatoide son condiciones dominadas por actividad anormal de Th1 (Romagnani, 1995; Christen & von Herrath, 2004).

## **Conclusiones**

Existen diferencias en el estilo de enfrentamiento en los pacientes con dolor crónico y las personas que no lo tienen. En los pacientes con dolor crónico de nuestro estudio, el estilo de enfrentamiento como rasgo que predominó fue el estilo Emocional-Negativo y en segundo término el Evasivo, en cambio en los pacientes sin dolor predominó el Directo Revalorativo.

Para el enfrentamiento estado (salud) predominó en los pacientes con DC el estilo Emocional Evasivo, mientras que en el grupo sin dolor predominó el Directo. Cabe mencionar que tanto el estilo Revalorativo como el Directo puntuaron muy cercanos uno de otro, lo que nos habla de la interacción y el uso conjunto que se hace de estos estilos.

En el presente estudio no se encontraron diferencias en la IL-6 entre el grupo de dolor y de no dolor, ni por alguna otra causa (depresión, IMC, ejercicio), tampoco se encontraron correlaciones significativas de la IL-6 con calidad de sueño, depresión, ansiedad, EVA actual, EVA promedio de la semana, ni con la antigüedad del dolor.

Se sugiere para próximos estudios utilizar una muestra más homogénea, excluyendo del estudio a pacientes con hipertensión, diabetes, pacientes que hayan sido sometidos a intervención quirúrgica ese día o vayan a ser intervenidos dentro de las siguientes 24 hrs. Además se sugiere que en próximos estudios se indague más a detalle acerca del estado de salud actual de la persona, incluyendo reportes dentales (dado que son muestras en saliva, alguna infección bucal altera inmediatamente los

datos). También es necesario que el grupo control no esté tomando medicamentos o en caso ideal, que se paree el grupo con personas que tengan padecimientos similares o iguales pero sin dolor, además de por sexo y edad.

Un estudio que sólo evalúe a pacientes con dolor crónico de un solo tipo (neuropático o somático) también sería muy útil pues la literatura reporta que en el dolor neuropático están involucradas las citocinas, células inmunes inflamatorias y células gliales inmunológicas (Austin, Moalem-Taylor, 2010) .

El presente estudio, aunque con muchas limitaciones para la interpretación de los datos inmunológicos, resulta un buen estudio piloto que ayuda a focalizarnos más en las variables a cuidar cuando se pretenda medir un marcador del sistema inmune. Y a pesar de todas las características que interfirieron con este tipo de medición, el estudio nos deja información útil y confiable de otras variables psicológicas y apoya los hallazgos que hasta ahora se han hecho en cuanto a predominancia de ciertos estados afectivos como la depresión en personas con dolor crónico.

También aporta información confiable acerca del uso de estilos de enfrentamiento en una población con dolor crónico mexicana con una escala hecha para esta cultura, aspecto del que carecen muchas investigaciones de estilos de enfrentamiento en dolor crónico.

## **Referencias**

Ackerman, K.D., Martino, M., Heyman, R., Moyna, N.M., Rabin, B.S., 1998. Stressorinduced alteration of cytokine production in multiple sclerosis patients and controls. *Psychosom. Med.* 60: 484–491.

Ader R. (1981) Psychoneuroimmunology. New York: Academic Press.

Ader, R. (2007) Psychoneuroimmunology. Amsterdam: Elsevier/Academic. 4<sup>th</sup> ed.

- Ader R, Cohen N. (1975) Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med*, 37: 330-340.
- Ader R., Cohen N. (1991) The influence of conditioning on immune responses. En: Ader R, Felten DL, & Cohen N (Eds.), *Psychoneuroimmunology*, 2a Ed. New York: Academic Press 3-25.
- Anisman H, Merali Z, Poulter MO, Hayley S (2005) Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. *Curr Pharm Des* 11:963–972.
- Antonijevic IA. (2006) Depressive disorders: is it time to endorse different pathophysiologies? *Psychoneuroendocrinology* 31:1-15.
- Aubert, A. (1999). Sickness and behaviour in animals: A motivational perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 1029–1036.
- Aubert, A., Kelley, K. W., & Dantzer, R. (1997). Differential effects of lipopolysaccharide on food hoarding behavior and food consumption in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 11, 229–238.
- Austenfeld, J.A., Stanton, A.L., 2004. Coping through emotional approach: a new look at emotion, coping, and health-related outcomes. *J. Pers.* 72, 1335–1363.
- Austin PJ, Moalem-Taylor G (2010) The neuro-immune balance in neuropathic pain: Involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *J Neuroimmunol* 229:26-50.
- Avitsur, R., Pollak, Y., & Yirmiya, R. (1997). Different receptor mechanisms mediate the effects of endotoxin and interleukin-1 on female sexual behavior. *Brain Research*, 773, 149–161.
- Avitsur R, Kavelaars A, Heijnen C, Sheridan J.F. (2005) Social stress and the regulation of tumor necrosis factor-alpha secretion. *Brain, Behavior Immunity* 19:311-317.

- Ayala Guerrero y Mexicano Medina (2010) EFECTO DEL DOLOR SOBRE EL SUEÑO. México: Editorial "Mente Abierta".
- Basbaum, A. & Bushnell, C. (2002), Pain: Basic mechanisms. En M.A. Giamberardino (Ed.), An updated review: Refresher Course Syllabus (pp. 3-7), IASP, Press: Seattle. USA.
- Beilin B, Shavit Y, Trabekín E, et al. (2003) The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg* 97:822-7.
- Berghuis, J.P., Stanton, A.L., 2002. Adjustment to a dyadic stressor: a longitudinal study of coping and depressive symptoms in infertile couples over an insemination attempt. *J. Consult. Clin. Psychol.* 70, 433-438.
- Berntson, G. G., Cacciopo, J. T. & Grossman, P. (2007) Whiter vagal tone. *Biological Psychology*. 74: 295 - 300.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. (1999) Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 99:2079-2084.
- Black P.H., & Garbutt, L.D. (2002) Stress, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Psychosomatic Research* 52:1-23.
- Brambilla F, Monteleone P, (2004) Interleukin- 1beta and tumor necrosis factor-alpha in children with major depressive disorder or dysthymia. *J Affect Disord* 78:273-277.
- Brydon, L., Edwards, S., Mohamed-Ali, V., Steptoe, A., 2004. Socioeconomic status and stress-induced increases in interleukin-6. *Brain Behav. Immun.* 18, 281- 290.



- Brydon, L., Edwards, S., Jia, H., Mohamed-Ali, V., Zachary, I., Martin, J.F. and Steptoe, A. (2005). Psychological stress increases interleukin-1b gene expression in human mononuclear cells. *Brain, Behavior and Immunity*, 19(6):540-546.
- Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen J, Carrier B. (1999) Pain Perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? *PNAS*. 96:7705-9.
- Butterweck V, Prinz S, Schwaninger M (2003) The role of interleukin-6 in stress-induced hyperthermia and emotional behaviour in mice. *Behav Brain Res* 144: 49-56.
- Callizot N, Andriambeloson E, Glass J, et al. (2008) Interleukin-6 protects against paclitaxel, cisplatin and vincristine-induced neuropathies without impairing chemotherapeutic activity. *Cancer Chemother Pharmacol* 62:995-1007.
- Cannon, W.B., 1932. *The Wisdom of the Body*. W.W. Norton, New York.
- Capuron L, Miller AH. (2004) Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 56:819-824.
- Carlson LE, Speca M, Patel KD, Goodey E. (2003) Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress, and immune parameters in breast and prostate cancer outpatients. *Psychosomatic Medicine*. 65(4):571-581.
- Carpenter LL, Heninger GR, Malison R, Tyrka AR, Price LH. Cerebrospinal fluid interleukin (IL)-6 in unipolar major depression. *Journal of Affective Disorders* 79, (1-3):285, 289.
- Cassaretto, N; Chau, C; Oblitas, H.; Valdez, N. (2003) Estrés y afrontamiento en estudiantes de psicología. *Revista de Psicología de la PUCP*, XXI (2), 364- 392.
- Castell, J.V., Gomez-Lechon, M.J., David, M., et al. (1990). Acute-phase response of human hepatocytes: Regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*, 12(5), 1179-86.

- Castés M. Psiconeuroinmunología y cáncer. Tercer curso nacional teórico: Aplicación clínica y social de la Psiconeuroinmunología; 2002. Caracas, Venezuela.
- Chai, Z., Gatti, S., Toniatti, C., et al. (1996). Interleukin (IL)-6 gene expression in the central nervous system is necessary for fever response to lipopolysaccharide or IL-1 $\beta$ : A study on IL-6-deficient mice. *J Exp Med*, 183(1),311-16.
- Chambers, A. S. & Allen J. J. B. (2007), Cardiac vagal control, emotion, psychopathology, and health. *Biological Psychology*. 74: 113 – 115.
- Chapman, R. C., Nakamura, Y. & Flores, Y. L. (1999) Chronic pain and consciousness: A constructivist perspective. En R. J. Gatchel & D. C. Turk., Psychosocial Factors in Pain, Critical Perspectives. (pp.35-54). The Guilford Press, NY USA.
- Chapman, R. C. & Okifuji, A. (2004). Pain: Basic mechanisms and conscious experience. En: R. H. Dworkin & W. S. Breitbart (Eds.) Psychosocial aspects of pain: A handbook for health care providers. (pp. 3 – 28) IASP Press: Seattle USA.
- Chourbaji S, Urani A, Inta I, Sanchis-Segura C, Brandwein C, Zink M, Schwaninger M, Gass P (2006) IL-6 knockout mice exhibit resistance to stress-induced development of depression-like behaviors. *Neurobiol Dis* 23:587–594.
- Christen, U. and von Herrath, M. G. (2004) Manipulating the Type 1 vs. Type 2 Balance in Type 1 Diabetes. *Immunol Res*. 30(3):309-325.
- Christensen A.J., Edwards D.L., Wiebe J.S., Benotsch E.G., McKelvey L., Andrews M., Lubaroff D.M. (1996). Effect of verbal self-disclosure on natural killer cell activity: Moderating influence of cynical hostility. *Psychosomatic Medicine*, 58, 150-155.
- Coderre TJ, Katz J. (1997) Peripheral and central hyperexcitability: differential signs and symptoms in persistent pain. *Behav Brain Sci* 20:404-419.
- Critchley, H. (2003). Emotion and its disorders. *British Medical Bulletin*, 65:35-48.

- Cunha FQ, Ferreira SH. (2003) Peripheral hyperalgesic cytokines. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 521: 22-39.
- Dantzer, R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: Where do we stand? *Brain, Behavior, and Immunity*, 15, 7-14.
- Das, U.N., 2007. Vagus nerve stimulation, depression, and inflammation. *Neuropsychopharmacology* 32: 2053-2054.
- Deleo JA, Colburn RW, Nichols M, Malhotra A. (1996) Interleukin-6-mediated hyperalgesia/allodynia and increased spinal IL-6 expression in a rat mononeuropathy model. *J Interferon Cytokine Res.* 16(9):695-700.
- Dickerson, S.S., Kemeny, M.E., Aziz, N., Kim, K.H., Fahey, J.L., 2004. Immunological effects of induced shame and guilt. *Psychosom. Med.* 66: 124-131.
- Domínguez, T. B. (2007) La búsqueda de una “teoría útil” sobre el funcionamiento emocional humano en problemas de dolor crónico e hipertensión. *Psicología y Salud.* 17(1): 149 - 159.
- Domínguez B, Mateos E. (2011) “Máxima Autoridad en Dolor”. Tratamiento Integral del Paciente con Dolor. Libro 3. Tratamiento integral del paciente con dolor. Intersistemas.
- Dubas-slemp H, Kaminska T, Marmurowska-Michalowska H, Kandefer-Szerszer M. (2002) Changes in serum concentrations and in cytokine production by blood cell cultures of a patient with major depression: case report. *Ann Univ Marie Curie Sklodowska* 57:496-504.
- Dudgeon, J. B., Ehde M. D., Cardenas, D. D., Engel, M., Joyce, Hoffman, J. A. & Jensen, P. M. (2005) Describing pain with physical disability: Narrative interviews and the McGill Pain Questionnaire. *Archives of Physical Rehabilitation.* 86: 109-115.

- Felten DL, Cohen N., Ader R., Felten SY, Carlson SL, Roszman TL. (1991) Central neural circuits involved in neural-immune interactions. En: Ader R, Felten DL, & Cohen N (Eds.) *Psychoneuroimmunology*, 2a Ed. New York: Academic Press 3-25.
- Felten DL. (2000) Neural influence on immune responses: underlying suppositions and basic principles of neural-immune signaling. *Prog Brain Res* 122: 381-389.
- Flor, H. & Hermann, C. (2004) Biopsicosocial models of pain. En: R. H. Dworkin & W. S. Breitbart (Eds.). *Psychosocial aspects of pain: A handbook for health care providers*. Progress in pain research and Management, Vol. 27 (pp. 47 – 75) IASP Press, Seattle, USA.
- Flores, C. J. A. (2003), Mecanismos del dolor. En S. C. Bistre y M. N. Araujo (Eds.), *DOLOR Síntoma, Síndrome y Padecimiento* pp. 22-28. México, D.F.
- Foley KM (2001) *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 6ed. 2978.
- Fridman, Wolf Herman (1997) *El cerebro móvil: de la inmunidad al sistema inmune* México: Fondo de Cultura Económica.
- Frystyk J. (2004) Free insulin-like growth factors—measurements and relationships to growth hormone secretion and glucose homeostasis. *Growth Horm IGF Res* 14:337–375.
- García-Lozano JR, Capilla-Sevilla C, García-López O, Moreno-Gallego I (2008) Correlación entre citocinas y síntomas ansioso-depresivos en pacientes con fibromialgia. *Reumatología Clínica* 4(4):136-139.
- Gatchel, R. J. (2004) Musculoskeletal disorders: primary and secondary interventions. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 14, 161 – 170.
- Gatchel, R.J., Peng, Y.B., Peters, M.L., Fuchs, P.N. & Turk, D.C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. *Psychological Bulletin*. 13(4): 581-624.

- Giovambattista A, Chisari AN, Gaillard RC, Spenidi E.(2000) Modulatory role of the epineuric system in the neuroendocrine-immune system function. *Neuroimmunomod* 8: 98-106.
- Gleeson M, Pyne DB. (2000) Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on mucosal immunity. *Immunol Cell Biol.* 78(5):536-44.
- Gómez-González B, Escobar A. 2002. La psiconeuroinmunología: bases de la relación entre los sistemas nervioso, endócrino e inmune. *Revista de la Facultad de Medicina, UNAM*, 45: 22-26
- Góngora, C. (2000). El enfrentamiento a los problemas y el papel del control: una visión etnopsicológica en un ecosistema con tradición. Tesis Doctoral. Facultad de Psicología. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Góngora, C. y Reyes I. (1998). El enfrentamiento a los problemas en jóvenes adultos yucatecos. *La Revista de Psicología Social en México*, 7: 18-23.
- Gruzelier J, Clow A, Evans P, Lazar I, Walker L. (1998) Mind-body influences on immunity: Lateralized control, stress, individual difference predictors, and prophylaxis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 851:487-494.
- Guest, C. B., Gao, Y., O'Connor, J. C., & Freund, G. G. (2007). Obesity and immunity. En R. Ader (Ed.), *Psychoneuroimmunology* (Vol. 2) 4th ed., pp. 993–1011. Elsevier.
- Hall HR, Mumma GH, Longo S, Dixon R (1992) Voluntary immunomodulation: a preliminary study. *Int J Neurosci.* 63(3-4):275-85.
- Halstead, M; Bennet, S. & Cunningham, W. (1993). Measuring Coping in Adolescents: An Application of the Ways of Coping Checklist. *Journal of Clinical Child Psychology.* 22,3: 337-344.
- Hart, B. L. (1988). Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 12, 123–137.

- Hehlgans T, Pfeffer K (2005). "The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games". *Immunology* 115 (1): 1-20.
- Heinz A, Hermann D, Smolka MN, Rieks M, Gräf KJ, Pöhlau D, Kuhn W, Bauer M. (2003) Effects of acute psychological stress on adhesion molecules, interleukins and sex hormones: implications for coronary heart disease. *Psychopharmacology (Berl)* 165(2):111-117.
- Heinze G. (2001) Mente-cerebro: Sus señales y su repercusión en el sistema inmunológico. *Sal Ment* 24: 3-9.
- Hernández Sampieri, R; Fernández-Collado, C; Baptista Lucio, P. (2006) Metodología de la investigación. México: McGraw Hill
- Holden RJ, Pakula IS, Mooney PA. (1998) An immunological model connecting the pathogenesis of stress, depression and carcinoma. *Medical Hypotheses*, 51(4):309-314.
- Holroyd, K.A. y Lazarus, R.S. (1982). Stress, coping and somatic adaptation. En L. Goldberger y S. Breznitz (Eds.), *Handbook of Stress: Theoretical and Clinical Aspects*. New York: Free Press.
- Horowitz, M.J., (1976) Stress Response Syndromes. Jacob Aronson, New York.
- Hotamisligil GS 2003 Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obesity*. 27(Suppl 3):S53-S55.
- Inomata Y, Hirata A, Yonemura N, Koga T, Kido N, Tanihara H. (2003) Neuroprotective effects of interleukin-6 on NMDA-induced rat retinal damage. *Biochem Biophys Res Commun* 302:226-32.

International Association for the Study of Pain. (2002). Classification of Chronic Pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms (2a. Ed.) Seattle, WA, EE. UU.: Merzkey, H. & Bogduk, N.

Jordan M, Otterness IG, Ng R, et al. (1995) Neutralization of endogenous IL-6 suppresses induction of IL-1 receptor antagonist. *J Immunol* 154:4081–90.

Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena V. y Varela R. (1998). La estandarización del inventario de depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Revista de Salud Mental*, 21(3), 26-31.

Kagaya A, Kugaya A, Takebayashi M et al. (2001) Plasma concentrations of interleukin-1b, IL-6, sIL-2R and tumor necrosis factor alpha of depressed patients in Japan. *Neuropsychobiology* 43:59-62.

Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, Zhou J, Shen W, Johnson R , Broussard SR (2003) Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behavior and Immunity*. 17(1):112-118.

Kemeny ME, Gruenewald TL. (2000) Affect, cognition, the immune system and health. *Prog Brain Res* 122:291-308.

Kennedy BC, Hall GM. (1999) Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? *Acta Anaesthesiol Belg* 50:205–9.

Kiecolt-Glaser JK, Page GG, Marucha PT, et al. (1998) Psychological influences on surgical recovery: perspectives from psychoneuroimmunology. *Am Psychol* 53:1209–1218.

Kiecolt-Glaser, J. K., Preacher, K. J., MacCallum, R. C., Atkinson, C., Malarkey, W. B., & Glaser, R. (2003). Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine interleukin-6. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 100:9090-9095.

- Kubera, Kenis, Bosmans, Kajta, Basta-Kaim, Scharpe, Budziszewska, Maes (2004) Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6. *International Immunopharmacology* 4(2):185-192.
- Kun Y., Guangrong X., Zhongxing Z., Chanhong W., Wenbo L., Weiqiang Z., Yanqing T. (2007) Levels of serum interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , tumour necrosis factor- $\alpha$  and leptin and their correlation in depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41:266 -273.
- Lang CH, Hong-Brown L, Frost RA. (2005) Cytokine inhibition of JAK/STAT signaling: a new mechanism of growth hormone resistance. *Pediatr Nephrol* 20: 306 –312.
- Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. (2000) Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 22:370-379.
- Larson MR, Duberstein PR, Talbot NL, Caldwell C, Moynihan JA. (2000) A Presurgical psychosocial intervention for breast cancer patients: Psychological distress and the immune response. *Journal of Psychosomatic Research.*; 48:187-194.
- Larson, SJ (2002) Behavioral and motivational effects of immune-system activation. *The Journal of General Psychology* 129(4):401-14.
- Lattie EG, Antoni MH, Fletcher MA, Penedo F, Czaja S, Lopez C, Perdomo D, Sala A, Nair S, Fu SH, Klimas N. (2012) Stress management skills, neuroimmune processes and fatigue levels in persons with chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun*. En prensa. Disponible en línea desde marzo 6, 2012 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417946>.
- Lazarus, R. S.; S., Folkman (1986) Estrés y procesos cognitivos. Barcelona, España: Ediciones Martínez Roca. S.A.
- Lecky, C. (1999). Are relaxation techniques effective in relief of chronic pain? *Work*, 13 (3), 249-256.



- Levite M. (2001) Nervous immunity: neurotransmitters, extracellular K<sup>+</sup> and T-cell function. *Trends Immunol.* 22:2-5.
- Licinio J, Wong ML (1999) The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 4:317-327.
- Loeser J, Sthephe C R, Truk D (2001) Bonica's Management of of Pain. Third Edition 17-20.
- Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E. (1993a) Interleukin-1b: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry* 150:1189-1193.
- Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, Cosyns P (1993b) Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res* 49:11-27.
- Maes M. (1995) Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 19:11-38.
- Maes, M., Song, C., Lin, A., De Jongh, R., Van Gastel, A., Kenis, G., Bosmans, E., De Meester, I., Benoy, I., Neels, H., Demedts, P., Janca, A., Scharpe, S., Smith, R.S. (1998) The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a TH1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 10, 313-318.
- Marchand, F.; Perretti, M.; McMahon, S. (2005) Role of the immune system in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 6: 521-532.

- Marques-Deak AH, Lotufo Neto F, Dominguez WV et al. (2007) Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 41:152.
- Marras, W. S. (2004) State-of-the-art research perspectives on musculoskeletal disorder causation and control: the need for an intergraded understanding of risk [Editorial]. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 14, 1 -5.
- Master SL, Amodio DM, Stanton AL, Yee CM, Hilmert CJ, Taylor SE. (2009) Neurobiological correlates of coping through emotional approach. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(1): 27-35.
- McCarty, M.F. (1999). Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: Down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses*, 52(5), 465-77.
- McCusker R, Strle K, Broussard S, Dantzer R, Bluthé R, Kelley K (2006) Crosstalk between insulin-like growth factors and proinflammatory cytokines, in: Ader R, (Ed.), *Psychoneuroimmunology*, vol. 1, Academic Press, New York, 171-191.
- Meagher W. M., Arnau C. R. & Rhudy L.J. (2001) Pain and emotion: Effects of affective picture modulation *Psychosomatic Medicine*. 63: 79 – 90.
- Melzack, R. (1999) Pain and Stress: A New Perspective. In: R.J. Gatchel & D.C. Turk (Eds.) *Psychosocial Factors in Pain*. (pp. 89-106) The Guilford Press, New York, NY. USA.
- Melzack, R & Wall D.P. (1965) Pain Mecanisms: A New Theory. *Science*. 150 (3669) 971-978.
- Melzack, R. & Wall, P. (1982) *The chalenge of Pain*. London: Pengüin Books.
- Mendolia, M., Kleck, R.E., 1993. Effects of talking about a stressful event on arousal: does what we talk about make a difference? *J. Pers. Soc. Psychol.* 64, 283–292.

- Metalnikov S, Chorine V. (1928) Role des reflexes conditionnels dans l'immunité. *Ann Ins Pasteur (Paris)* 40:893-900. (Citado en Ader R., Cohen N. [1991] The influence of conditioning on immune responses).
- Metalnikov S, Chorine V. (1928) Role des reflexes conditionnels dans la formation des anticorps. *Compt Rend Seanc Soc Biol Fil* 102:133-134. (Citado en Ader R., Cohen N. [1991] The influence of conditioning on immune responses).
- Miller GE, Freedland KE, Carney RM, Stetler CA, Banks WA. (2003) Cynical hostility, depressive symptoms, and the expression of inflammatory risk markers for coronary heart disease. *J Behav Med.* 26(6):501-515.
- Miller AH, Maletic V, Raison CL (2009) Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 65:732–741.
- Minetto M, Rainoldi A, Gazzoni M, Terzolo M, Borriore P, Termine A, Saba L, Dovio A, Angeli A, Paccotti P. (2005) Differential responses of serum and salivary interleukin-6 to acute strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol.* 93(5-6):679-86.
- Minetto MA, Gazzoni M, Lanfranco F, Baldi M, Saba L, Pedrola R, Komi PV, Rainoldi A. (2007) Influence of the sample collection method on salivary interleukin-6 levels in resting and post-exercise conditions. *Eur J Appl Physiol.* 101(2):249-56.
- Mocellin S, Rossi CR, Pilati P, Nitti D. (2005) Tumor necrosis factor, cancer and anticancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 16(1):35-53.
- Monje FJ, Cabatic M, Divisch I, Kim E, Herkner KR, Binder BR, Pollak DD. (2011) Constant Darkness Induces IL-6-Dependent Depression-Like Behavior through the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *J Neurosci.* 31(25):9075-9083.
- Monografía del dolor (2005) Thompson PLM, S.A. de C.V.; México, D.F.

- Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehli AC, Müller N, Fallgatter AJ, Riederer P (2007) Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry* 8:141–174.
- Moudgil GC. (1994) Immunosuppression in the postoperative period. In: Rice CA, Fish KJ, eds. Anesthetic toxicity. New York: Raven Press Ltd:241–66.
- Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, Kim YK (2005) Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord* 88:167-173.
- Nanna F, Soren S, Troles J. (2004) Anticonvulsant Analgesics in Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Int J Pain Med Pall Care* 3:42-52.
- Navas, C; Villegas, H; Hurtado, R; Zapata, E (2007) Programa de intervención psicoeducativo para el apoyo del paciente con cáncer *Revista Venezolana de Oncología*, 19 (1): 84-93.
- Osuna-Ramírez I, Hernández-Prado B, Campuzano JC, Salmerón J. (2006) Índice de masa corporal y percepción de la imagen corporal en una población adulta mexicana: la precisión del autorreporte. *Salud pública de México*, 48(2): 94-103.
- Otis, D. J.; Cardella, A. L. & Kerns, D. R. (2004) The influence of family and culture on pain. En: R. H. Dworkin & W. S. Breitbart (Eds.) Psychosocial aspects of pain: A handbook for health care providers. IASP Press: Seattle USA: 29 – 46.
- Pace, T.W.W., Mletzko, T.C., Alagbe, O., Musselman, D.L., Nemeroff, C.B., Miller, A.H., Heim, C.M., 2006. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am. J. Psychiatry* 163: 1630–1633.
- Papacosta E, Nassis GP. (2011) Saliva as a tool for monitoring steroid, peptide and immune markers in sport and exercise science. *J Sci Med Sport*. 14(5):424-34.

- Penley, J.A., Tomaka, J., Wiebe, J.S., 2002. The association of coping to physical and psychological health outcomes: a meta-analytic review. *J. Behav. Med.* 25: 551–603.
- Pennebaker, J.W., Kiecolt-Glaser, J.K., Glaser, R., 1988. Disclosure of traumas and immune function: health implications for psychotherapy. *J. Consult. Clin. Psychol.* 56: 239–245.
- Pennix BW, Kritchevsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, Ferrucci L, Harris T, Pahor M. (2003) Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition Study. *Biol. Psychiatry* 54: 566–72.
- Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. (2011) Diagnostic potential of saliva: Current state and future applications. *Clin.Chem.* 57(5):675-87.
- Pineda Sánchez JE, Ortiz Cruz EE, Ayala Guerrero F, Domínguez Trejo B. (2011) Construcción y validación de una prueba mexicana para evaluar el sueño. Resultados preliminares. *En prensa*.
- Porges, S.W. (1995). Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. *A polyvagal theory. Psychophysiology.* 32: 301 – 318.
- Porges, S. W. (2001). The Polyvagal theory: Phylogenetic substrates of a social nervous system. *International Journal of Psychophysiology*, 42: 123-146.
- Porges, S. W. (2007) A phylogenetic journey through the vague and ambiguous Xth cranial nerve: A commentary on contemporary heart rate variability research. *Biological Psychology.* 74: 301 – 307.
- Porges, S. W., Domínguez, T. B., Rangel G. E. & Cruz, M. A. (2005). La teoría polivagal, entendiendo los mecanismos del estrés postraumático. CONACYT Proyecto MO 299

- Qianming, Juan, Mei, Hongmei, Bingqi (2007) Serum Interleukin-6 in Patients with Burning Mouth Syndrome and Relationship with Depression and Perceived Pain. *Mediators of Inflammation* 1:1-4
- Qui Z, Sweeney DD, Netzeband JG, Gruol DL. (1998) Chronic interleukin-6 alters NMDA receptor-mediated membrane responses and enhances neurotoxicity in developing CNS neurons. *J Neurosci* 18:10445-56.
- Raison CL, Capuron L, Miller AH (2006) Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 27:24 -31.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Serge Lepage S, Braunwald E. (2000) Elevation of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Increased Risk of Recurrent Coronary Events After Myocardial Infarction. *Circulation* 101:2149-2153.
- Romagnani, S. (1995) Biology of human Th1 and Th2 cells. *J Clin Immunol* 15(3):121-129.
- Rothermundt M, Arolt V, Peters M et al. (2001) Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J Affect Disord* 63:93-102.
- Ruvalcaba G. (2011) Efectos Psicológicos y Físicos de la Modulación Autónoma en Pacientes con Dolro Miofascial. Tesis de Doctorado. Facultad de Psicología. UNAM.
- Salo M. (1992) Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 6:201-20.
- Sanders VM, Powell-Oliver FE. (1992) b2-Adrenoreceptor stimulation increases the number of antigen-specific precursor B lymphocytes that differentiate into IgM-secreting cells without affecting burst size. *J Immunol* 148:1822-1829.
- Sakami S, Maeda M, Maruoka T, Nakata A, Komaki (2004) Positive Coping Up- and Down-Regulates in vitro Cytokine Productions from T Cells Dependent on Stress Levels. *Psychotherapy & Psychosomatics* 73(4):243-251.

- Sapolsky, R.M., Romero, L.M., Munck, A.U., 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.* 21, 55–89.
- Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. (2005) Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 29(2):201-17.
- Schoeniger-Skinner DK, Ledeboer A, Frank MG, et al. (2007) Interleukin-6 mediates low-threshold mechanical allodynia induced by intrathecal HIV-1 envelope glycoprotein gp120. *Brain Behav Immun* 21:660.
- Schwartz, M. S. & Olson, P. R. (2003) A historical perspective on the field of biofeedback and applied psychophysiology. En: M.S. Schwartz & F. Andrasik (Eds.) *Biofeedback. A practitioner's guide.* (p.p. 3 -19) The Guilford Press; New Cork, NY. USA.
- Seeman, T.E., McEwen, B., 1996. Impact of social environment characteristics on neuroendocrine regulation. *Psychosom. Med.* 58, 459–471.
- Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H.( 1995) Cytokine production and serum proteins in depression. *Scand J Immunol* 41:534-538.
- Sheikh, A. (2002) *Healing images: the role of imagination in health.* Amityville, New York: Baywood Publishing Company.
- Shkurovich, Z. M. (2003) Neurofisiología de la percepción del dolor. En: S. C. Bistre y M. N. Araujo (Eds.), *DOLOR Síntoma, Síndrome y Padecimiento* (pp. 71-77). México, D.F.
- Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH. (2005) Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol.* 18(1):41-78.

- Simmons DA, Broderick PA (2005) Cytokines, stressors, and clinical depression: augmented adaptation responses underlie depression pathogenesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:793-807.
- Simmonds MJ, Smeets RJEM, Degenhardt B. (2010) Pain, mind, and movement. Towards a sophisticated understanding and a tailored clinical approach. *Clin J Pain* 26:737-8.
- Simonton OC, Matthews-Simonton, & Creighton JL. (1978) Getting well again: A step-by step, self-help guide to overcoming cancer for patients and their families (p.114). New York: Bantam Books.
- Simonton-Atchleye S. (1993) The influence of psychological therapy on the immune system in patients with advanced cancer. (Doctoral dissertation, The Fielding Institute.) UMI Dissertation Services, Order Number 9419254.
- Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K (1996) Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res* 64:161-167.
- Smith RS. (1991) The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 35:298-306.
- Späte U, Schulze PC. (2004) Proinflammatory cytokines and skeletal muscle. *Curr Opinion Clin Nutr Metab Care.* 7:265-269.
- Spooren A, Kolmus K, Laureys G, Clinckers R, De Keyser J, Haegeman G, Gerlo S. (2011) Interleukin-6, a mental cytokine. *Brain Research Reviews* 67(1-2): 157-183.
- Stanton, A.L., Danoff-Burg, S., Cameron, C.L., Bishop, M.M., Collins, C.A., Kirk, S.B., Twillman, R., (2000) Emotionally expressive coping predicts psychological and physical adjustment to breast cancer. *J. Consult. Clin. Psychol.* 68: 875-882.
- Stanton, A.L., Danoff-Burg, S., Cameron, C.L., Ellis, A.P., 1994. Coping through emotional approach: problems of conceptualization and confounding. *J. Pers. Soc. Psychol.* 66:350-362.



- Steinman L. (1993) Connections between the immune system and the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90:7912–7914.
- Steinman L. (1993) Autoimmune disease. *Sci. Am.* 269:106–114.
- Steinman, L., Conlon, P., Maki, R., Foster, A. (2003) The intricate interplay among body weight, stress, and the immune response to friend or foe. *The Journal of Clinical Investigation* 111, 183–185.
- Step toe, A., Willemsen, G., Owen, N., Flower, L. and Mohamed-Ali, V. (2001) Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels. *Clin. Sci.* 101:185–192.
- Step toe A, Brydon L. (2007a) Psychosocial Factors and Coronary Heart Disease: The Role of Psychoneuroimmunological Processes. En Ader R. (Ed.) *Psychoneuroimmunology*. (Vol. 2) 4th ed., pp. 945-974. Elsevier.
- Step toe, A., Hamer, M., Chida, Y. (2007b) The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 21:901–912.
- Sternberg EM. (2000) Interactions between the immune and neuroendocrine system. *Prog Brain Res* 122: 35-42.
- Stowell, J.R., Kielcolt-Glaser J.K.; Glaser, R. (2001) Perceived Stress and Cellular Immunity: When Coping Counts. *Journal of Behavioral Medicine* 24 (4) 323-339.
- Sun, D., Emmert-Buck, M.R., Fox, P.C. (1998). Differential cytokine mRNA expression in human labial minor salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity*, 28(3), 125-37.
- Taylor, S.E., Stanton, A.L., 2007. Coping resources, coping processes, and mental health. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 3:377–401.

- Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. (1997) IL-6 and APPs: Antiinflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 18:428-32.
- Tilg, H., Trehu, E., Atkins, M.B. (1994). Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: Induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood*, 83(1), 113-18.
- Tishler, M., Yaron, I., Shirazi, I., et al. (1999). Increased salivary interleukin-6 levels in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*, 18(4), 125-27.
- Turk, C. D. (2004) Understanding pain sufferers: the role of cognitive processes. *The Spine Journal* 4:1-7.
- Turk, C. D., Dworkin, R. H., Allen, R. R., Bellamy, N., Brandenburg, N., Carr, D. B., et al., (2003) Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 106:337-345.
- Uchino, B.N., Cacioppo, J., Kiecolt-Glaser, J., 1996. The relationship between social support and physiological processes: a review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. *Psychol. Bull.* 119, 488-531.
- Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. (2002) Elevated plasma interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor concentrations in menopausal women with and without depression. *Int J Gynecol Obstetr* 79:51-52.
- Valverde AM, Benito M, Lorenzo M. (2005) The brown adipose cell: a model for understanding the molecular mechanisms of insulin resistance. *Acta Physiol Scand.* 183(1):59-73.
- Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA, Bixler EO, Prolo P, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP (2002) Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. *Metabolism* 51:887- 892.

- Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP (2003) Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2087–2095.
- Vogel, W.H. (1985). Coping, stress, stressors and health consequences. *Neuropsychobiology*, 13, 129-135.
- Vollmer-Conna U, Davenport T, Hickie I, Wakefield D, Lloyd A (2003) Sick, sleepy and sad. *Australian Journal of Psychology* 55:95-100.
- von Känel R, Kudielka BM, Preckel D, Hanebuth D, Fischer JE. (2006) Delayed response and lack of habituation in plasma interleukin-6 to acute mental stress in men. *Brain Behav Immun* 20(1):40-8.
- Wajant H, Gerspach J, Pfizenmaier K (2005) Tumor therapeutics by design: targeting and activation of death receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 16:55-76.
- Wall, P. (1979). On the relation of injury to pain. The John J. Bonica lecture. *Pain* 6:253-264.
- Weizman R, Laor N, Podliszewski E, Notti I, Djaldetti M, Bessler H. (1994) Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment. *Biol Psychiatry* 35:42-47.
- World Health Organization. (1995) Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of WHO expert committee. [No. 845]. Ginebra: WHO, 368-369.
- Wu TH, Lin CH (2008) IL-6 mediated alterations on immobile behavior of rats in the forced swim test via ERK1/2 activation in specific brain regions. *Behav Brain Res* 193:183–191.
- Yirmiya, R. (1996). Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Research*, 711, 163–174.

- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. (2000) Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 148(2):209-14.
- Zautra A, Davis M, Reich J, Tennen H, Nicassio P, Finan P, Kratz A, Parrish B, Irwin M (2008) Comparison of Cognitive Behavioral and Mindfulness Meditation Interventions on Adaptation to Rheumatoid Arthritis for Patients With and Without History of Recurrent Depression. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 76(3):408-421.
- Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Moore BJ, Smith MT (2010) Preliminary study of the plasma and cerebrospinal fluid concentrations of IL-6 and IL-10 in patients with chronic pain receiving intrathecal opioid infusions by chronically implanted pump for pain management *Pain Medicine* 11: 550-561.
- Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K (2001) The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 15:199 –226.
- Zozulya, Andrey A.; Gabaeva, Marina V.; Yu. Sokolov, Oleg; Surkina, Ida D.; Kost, Natalia V. (2008) Personality, Coping Style, and Constitutional Neuroimmunology *Journal of Immunotoxicology*, 5, 2:221-225.

## Anexo 1

### ESTUDIO MARCADORES INMUNOLÓGICOS, DOLOR, AFRONTAMIENTO FACULTAD DE PSICOLOGÍA. UNAM. ABRIL 2012

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: *MF* Estatura: \_\_\_\_\_ m. Peso: \_\_\_\_\_ kg. Estado Civil: \_\_\_\_\_ Grado de estudios: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_ Enfermedad actual: *SÍ NO* ¿cuál(es)? \_\_\_\_\_

¿Tiene Diabetes, Hipertensión u otra? \_\_ ¿cuál? \_\_\_\_\_ ¿Tiene dolor? *SÍ NO* ¿Desde hace cuánto tiempo? \_\_\_\_\_ EVA de dolor actual \_\_\_\_\_ EVA de dolor promedio de la última semana \_\_\_\_\_ Medicamentos que toma y dosis \_\_\_\_\_

¿Recibe tratamiento psicológico (consultas)? *SÍ NO* ¿Desde hace cuánto tiempo? \_\_\_\_\_

¿Hace ejercicio? *SÍ NO* ¿Cuál (es)? \_\_\_\_\_ ¿Cuántos días a la semana y cuánto tiempo? \_\_\_\_\_ ¿Fuma? *SÍ NO* ¿Cuántos cigarros al día? \_\_\_\_\_

Toma alcohol:

Nunca	1 vez a la semana o menos	2-3 veces a la semana	4 veces o más a la semana
-------	------------------------------	--------------------------	------------------------------

¿Tomó café hoy por la mañana? *SI NO* ¿Cuántas tazas/vasos? \_\_\_\_\_

¿Tomó alcohol hoy por la mañana o ayer? *SI NO* ¿Aproximadamente cuánto? \_\_\_\_\_

Hora a la que se despertó hoy \_\_\_\_ ¿Aproximadamente cuántas horas durmió? \_\_\_\_\_

### CUESTIONARIO DE CALIDAD SUBJETIVA DE SUEÑO

**Instrucciones.** El siguiente cuestionario tiene como finalidad conocer como es su forma de dormir, debido a que se ha demostrado que esto se relaciona con el estado de salud. Para ello le pedimos por favor que lea con atención las siguientes oraciones y posteriormente proceda a contestarlas tomando en cuenta como ha dormido durante el *ÚLTIMO MES*.

1. Mi trabajo me obliga a variar mis horarios de sueño...

<i>Rara vez</i>	<i>Regularmente</i>	<i>Frecuentemente</i>	<i>Diariamente</i>
-----------------	---------------------	-----------------------	--------------------

2. Siento que descanso cuando duermo durante la noche....

<i>Rara vez</i>	<i>Regularmente</i>	<i>Frecuentemente</i>	<i>Diariamente</i>
-----------------	---------------------	-----------------------	--------------------

3. Siento que la calidad de mi sueño es...

<i>Pésima</i>	<i>Mala</i>	<i>Buena</i>	<i>Excelente</i>
---------------	-------------	--------------	------------------

4. Me duermo a la misma hora....

<i>Rara vez</i>	<i>Regularmente</i>	<i>Frecuentemente</i>	<i>Diariamente</i>
-----------------	---------------------	-----------------------	--------------------

5. Me levanto a la misma hora....

<i>Rara vez</i>	<i>Regularmente</i>	<i>Frecuentemente</i>	<i>Diariamente</i>
-----------------	---------------------	-----------------------	--------------------

6. El número de horas que duermo generalmente es...

<i>Menos de 6 horas</i>	<i>Entre 6 y 7 horas</i>	<i>Entre 7 y 8 horas</i>	<i>Más de 8 horas</i>
-------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------------------

7. Me siento descansado al levantarme por la mañana...
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
8. Siento que la cantidad de tiempo que duermo es suficiente...
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
9. Tengo dificultades para quedarme dormido por las noches...
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
10. Tengo dificultades para quedarme dormido debido a que pienso excesivamente en mis problemas...
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
11. Me despierto constantemente por la noche pero me vuelvo a dormir con facilidad...
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
12. Me despierto constantemente por la noche y me cuesta trabajo volver a dormir...
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
13. Me despierto constantemente por la noche y ya no puedo volver a dormir...
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
14. El frío me despierta por la noche...
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
15. La sensación de calor me despierta por la noche...
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
16. Me despierto por las noches porque siento dolor...
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
17. Me cuesta trabajo mantenerme despierto durante el día...
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
18. Me cuesta trabajo mantenerme despierto al realizar mis actividades cotidianas durante el día...
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
19. Me cuesta trabajo mantenerme despierto al realizar actividades sociales durante el día
- |   |                             |                           |                                 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>No me ha ocurrido en el último mes</i> | <i>1-2 veces por semana</i> | <i>3 veces por semana</i> | <i>4 veces por semana o más</i> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|