

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**PSICOTERAPIA COMO ADYUVANTE EN EL CONTROL
DEL PACIENTE CON ASMA MODERADA COMPARADA
CON TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA
Dra. Miriam González Martínez**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
ALERGIA E INMUNOLOGÍA**



**ASESOR DE TESIS
DR. JOSÉ JESÚS LÓPEZ TIRO**

**2007
Número de registro 329.2006**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. Sergio B. Barragán Padilla
Coordinador de Capacitación,
Desarrollo e Investigación

Dr. Carlos Lenin Pliego Reyes
Jefe de Enseñanza

Dr. Carlos Lenin Pliego Reyes
Jefe de Investigación

Dr. Javier Gómez Vera
Profesor Titular del Curso
de Alergia e Inmunología Clínica

Dr. José Jesús López Tiro
Asesor de Tesis

Dra. Victoria Gómez Vázquez
Vocal de Investigación

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a las Dras. Rosa Elizabeth Vázquez Hurtado y Bertha Cecilia Enriquez Rocha del Servicio de Psicología de este Hospital por la realización de evaluaciones psicológicas y sesiones de psicoterapia.

A la MC Ernestina Serrano Miranda del Instituto Politécnico Nacional y a su equipo de colaboradores del laboratorio de Inmunología por realizar las determinaciones inmunológicas requeridas en este estudio.

I N D I C E

RESUMEN:	1
SUMMARY	3
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	15
DISCUSION:	26
CONCLUSIONES	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	289

RESUMEN:

Introducción: El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la cual participan varios tipos celulares causando episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos. . La enfermedad se interrelaciona con factores genéticos, inmunológicos y ambientales con una gran repercusión en nuestra sociedad actual. El estrés puede mediar vías neuroendocrinas podrían activar células inflamatorias y condicionar la aparición de broncoespasmo y la falta de respuesta esperada al tratamiento médico convencional. La evaluación psicológica del asmático permite obtener información que contribuye a la descripción del problema y a la elaboración de una formulación clínica que brindan bases para diseñar un programa de intervención dirigido a mejorar su calidad de vida.

Objetivo: Conocer la respuesta neuroinmunológica y terapéutica del apoyo psicológico y manejo del estrés, como adyuvante en el tratamiento y control de pacientes con asma moderada del Hospital Regional "Adolfo López Mateos" en el periodo de septiembre del 2005 a marzo del 2006.

Material y métodos: Se estudiaron 22 pacientes asma moderada, divididos en dos grupos uno experimental que además de recibir tratamiento farmacológico convencional recibió psicoterapia y uno control con tratamiento farmacológico, se midieron subpoblaciones de linfocitos, interferón gama e IL-10, así como serotonina, betaendorfinas y encefalinas así como sus receptores en leucocitos y se realizó además espirometría. Además se realizó historia clínica psicológica, inventario de autoevaluación de ansiedad estado-rasgo (IDARE), cuestionario adaptado de la escala de alexitimia de Toronto de 20 elementos (TAS20), Cuestionario general de salud de Goldberg, Cuestionario 16 factores de personalidad (16FP), Inventario multifásico de la personalidad de Minnesota (MMPI) al principio y seis meses después.

Resultados: Los pacientes incluidos en el grupo experimental mostraron mejoría clínica significativa con una reducción en el número de crisis asmática y en el uso de beta dos agonistas $p=0.003$ y 0.004 respectivamente. En cuanto a parámetros inmunológicos se observó

que los LT CD4⁺ CD25⁺ disminuyeron en el grupo experimental al final del estudio comparado con el control $p= 0.017$, interferón gama se incrementó en los dos grupos siendo mayor en el grupo experimental $p= 0.007$ y la IL-10 disminuyó en los dos grupos principalmente en el experimental $p= 0.023$. En cuanto a receptores y síntesis de neuropéptidos en linfocitos se obtuvieron diversos resultados.

Conclusiones: Existe disminución significativa en el número de crisis asmáticas así como en el uso de beta dos agonistas en los pacientes tratados con apoyo psicológico y tratamiento farmacológico; con respecto a parámetros inmunológicos los cambios significativos se relacionaron con disminución de IL-10 e incremento de interferón gama.

SUMMARY

Background: The asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways which several cellular types participate causing recurrent episodes of wheezing, dyspnea, tightness and cough. The disease interrelates with genetics, immunologic and environmental factors. With great repercussion our present society. Stress can to mediate neuroendocrine way to activate inflammatory cells and to condition airflow obstruction and the lack of answer waited for to the conventional treatment. The psychological assessment of asthmatic allows to obtain description of problem and elaboration one clinical formulation that they offer to bases for to design a program to lead to improve its quality of life.

Objective: To know neuroimmunological and therapeutics answer of psychological support and stress like adjuvant in the treatment and control of moderate asthma of the Regional Hospital Adolfo López Mateos in the period of September 2005 – March 2006.

Methods: 22 patients whit moderate asthma were including, they has been divided in two groups, one experimental that receive pharmacological treatment conventional and psychotherapy and one control with pharmacological treatment, was measure subpopulations of lymphocytes, interferon γ e IL-10, receptors of serotonin, endorphins and enkephalins in lymphocytes and to carry out spirometry. Furthermore made medical psychological history, inventory of self-evaluation of anxiety gesture-feature (IDARE), questionnaire adapted scale of Toronto 20 elements (TAS20), general questionnaire of health of Goldberg, questionnaire 16 factors of personality (16FP), inventory multi-stage of the personality Minnesota (MMPI) at the outset and six months after.

Results: The patients including of experimental group showed significant clinical improve with decrease of crisis and use of bronchodilator $p= 0.003$ and 0.004 respectively. The immunological parameters observed LT $CD4^+CD25^+$ decrease in the experimental group the finish study

compared with control $p= 0.017$, interferon gamma increased both groups was greater of the experimental group $p= 0.007$, the IL-10 decreased both groups mainly experimental $p= 0.0023$. The receptors and synthesis of neuropeptides in lymphocytes different outcomes.

Conclusions: Exists significant decrease of asthmatic crisis and use of bronchodilator in the patients experimental group.

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la cual participan varios tipos celulares, en particular células cebadas, eosinófilos y linfocitos T, en los individuos susceptibles esta inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos. Estos síntomas se asocian principalmente a limitación del flujo aéreo generalizado, la inflamación causa aumento de la hiperreactividad asociada a una variedad de estímulos. La enfermedad se interrelaciona con factores genéticos, inmunológicos y ambientales con una gran repercusión en nuestra sociedad actual¹.

Entre los factores que agudizan la enfermedad se destacan de manera predominante la depresión y la ansiedad². La influencia del estrés este bien documentado como factor precipitante de crisis asmática³. El asma puede ser considerada como un ejemplo clásico de un padecimiento multifactorial (genético, ambiental, emocional, etc).

La prevalencia del asma se calcula en Estados Unidos en un 5% de la población, la morbimortalidad con los tratamientos actuales a sufrido un ligero incremento, sugiriendo la necesidad de medidas de control y prevención de la misma por el impacto considerable que causa no solo en el estado de salud del individuo sino en los gastos que condiciona al sistema de salud. Actualmente la piedra angular en el tratamiento del asma es la terapia medica combinada que se basa en la utilización de beta dos agonistas y corticosteroides inhalados dependiendo de la severidad del asma, lo anterior previamente sustentado en múltiples estudios, y documentados en las guías actuales de manejo de los pacientes asmáticos por The Global Initiative for Asthma 2004 (GINA 2004)⁴.

Dentro de los fármacos para el manejo del asma aceptados de manera internacional, algunos de ellos pueden tener como efectos secundarios ansiedad, cefalea, e insomnio⁵, además se ha identificado en múltiples estudio que el asma por si misma condiciona una mayor prevalencia de crisis de pánico que puede sobreponerse a las crisis asmáticas e inclusive condicionarlas. La prevalencia en las crisis de pánico en los pacientes con asma pueden ser del 7 al 24%⁶ inclusive se menciona que el asma es un factor de riesgo para problemas de ansiedad con un Riesgo Relativo (OR) de 2.64 (1.35-5.18) y para crisis de pánico de 4.61 (1.09-9.40)⁷.

La comorbilidad del asma con trastornos de ansiedad puede ser explicada por muchas causas, teorías biológicas sugieren que las repetidas experiencias de hipoxia e hipercapnia pueden sensibilizar circuitos neurales que activan neuronas de la amígdala y el locus cerúleos que se han visto implicados en trastornos de ansiedad que a su vez condicionan mayor hiperventilación con agravamiento de la crisis asmática⁸⁻⁹.

Hoy en día existe consenso en cuanto al papel de las variables psicológicas, sociales y conductuales del asma y aunque su etiopatogenia puede explicarse a través de la predisposición genética a la hiperreactividad bronquial en su mantenimiento se incluyen mecanismos bioquímicos, fisiológicos y conductuales propios que se interrelacionan en el proceso psicofisiológico presente en la enfermedad, su presentación y agravamiento de las crisis. En la actualidad se reconoce que los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea) y secundarios (bazo, ganglios linfáticos, tejido linfoide asociado a mucosas) están innervados por fibras nerviosas noradrenérgicas postganglionares del sistema nervioso parasimpático y por fibras nerviosas peptidérgicas¹⁰. Las fibras noradrenérgicas son capaces de sintetizar norepinefrina en los órganos inmunológicos y existen adrenerreceptores en los linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Las células de órganos primarios y secundarios del sistema inmunológico son capaces de producir hormonas y neuropéptidos, mientras que las glándulas endocrinas clásicas y componentes del sistema nervioso, como neuronas y células gliales pueden producir citocinas¹¹. Se han identificados por lo menos veinte péptidos neuroendocrinos y/o su ARNm en

células del sistema inmune que probablemente median efectos autócrinos, parácrinos o endocrinos. Específicamente los péptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC), como son la corticotropina (ACTH), las endorfinas y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) así como tirotrina, gonadotropina coriónica, hormona de crecimiento, prolactina, oxitocina, somatostatina son los más estudiados¹².

No sólo existe la producción de estas sustancias en leucocitos sino también expresan receptores en su membrana para péptidos opioides como encefalinas, endorfinas y dinorfinas, así como receptores para prolactina y ACTH. Múltiples tipos de células pueden ser blanco de péptidos neuroendocrinos, estas incluyen a las del sistema inmune, células accesorias y células del epitelio vascular, asimismo estos péptidos pueden ejercer un efecto directo sobre células inmunitarias o un efecto indirecto sobre la función inmune, a través de la liberación de citocinas, mediadores de la inflamación y otras moléculas de señalización, o a través de alteraciones de la actividad de fibras nerviosas en los órganos linfoides, o más aún a través de acciones sobre los vasos sanguíneos, lo cual influencia el tráfico de los linfocitos, la permeabilidad vascular y el flujo sanguíneo¹³. Algunas citocinas estimulan el eje hipotálamo- pituitaria-adrenal (HPA) en diferentes sitios de acción. La IL-1 activa el eje HPA, con estimulación de ACTH y liberación de catecolaminas por un mecanismo que envuelve liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) por el hipotálamo con la consecuente estimulación de la síntesis de glucocorticoides¹⁴. El interferón γ causa un aumento en la producción de esteroides por células adrenales en forma similar a la inducida por ACTH, induce la síntesis de melanina por células de melanoma, excita neuronas y tiene efectos similares a los opioides¹⁵.

El sistema nervioso procesa la información sobre eventos estresantes, tanto de orden emocional como físico, lo cual va a depender del estado actual del individuo, así como de sus experiencias pasadas que le servirán de base para la interpretación de dichos eventos. Esta información viaja a través del sistema nervioso central (SNC), tanto por la vía del HPA como por la vía autonómica, hasta el sistema inmune. En el primer caso se produce la liberación de CRH

por parte de las neuronas en el hipotálamo, que induce a la pituitaria a liberar a la circulación ACTH, la cual actúa en zona cortical de adrenales, secretando glucocorticoides. Por vía autonómica a nivel de zona medular de adrenales se producen las catecolaminas, noradrenalina y adrenalina, es decir, el estrés ya sea por vía neuroendocrina o por la vía autonómica induce liberación de moléculas en las glándulas adrenales con efecto supresor de la respuesta inmune¹⁶.

Se han encontrado niveles incrementados de serotonina en el plasma de pacientes asmáticos comparado con los asintomáticos, por lo tanto, juega un papel importante como causante de broncoconstricción por la liberación de acetilcolina¹⁷⁻¹⁸. Algunos estudios que toman en cuenta exámenes psicológicos, demuestran que el estrés produce un cambio en el equilibrio de citocinas, con incremento en la producción de linfocitos Th2, incluyendo IL-10 y disminución de linfocitos Th1, específicamente interferón gama. Además las hormonas relacionadas con el estrés inhiben el tráfico de neutrófilos, macrófagos, células presentadoras de antígeno, células natural killer (NK), Linfocitos T y Linfocitos B¹⁹⁻²⁰.

En general, las hormonas relacionadas con el HPA y las catecolaminas son los dos principales mediadores de los efectos del estrés sobre la respuesta inmune, sin embargo, existen evidencias de que los opioides endógenos disminuyen la citotoxicidad mediada por células NK.

Desde 1979 se reportó la presencia de opioides en la superficie de los linfocitos T, así como receptores para los mismos, ellos ejercen un efecto pleiotrópico sobre el sistema inmune, actuando como inmunomoduladores²¹⁻²²

La evaluación psicológica del asmático permite obtener información que contribuye a la descripción del problema y a la elaboración de una formulación clínica que brindan bases para diseñar un programa de intervención dirigido a mejorar su calidad de vida.

PROBLEMA

¿El tratamiento farmacológico convencional de acuerdo a las recomendaciones de The Global Initiative for Asthma 2004 (GINA 2004) más psicoterapia del estrés emocional modifican la respuesta clínica en pacientes con asma moderada del Hospital Regional “Adolfo López Mateos “ de septiembre del 2005 a marzo del 2006?

HIPOTESIS

De investigación: El manejo conjunto bajo las guías internacionales para el tratamiento del asma moderada así como el apoyo psicológico para el manejo de estrés emocional, influye positivamente en la respuesta clínica e inmunológica de los pacientes del Hospital regional “ Adolfo López Mateos” del periodo de septiembre del 2005 a marzo del 2006.

Nula: Sí el apoyo psicoterapéutico y el manejo del estrés emocional no influye en el eje psiconeuroinmunológico, entonces no habrá modificaciones en la respuesta clínica y terapéutica en el manejo convencional en pacientes con asma moderada del Hospital Regional “Adolfo López Mateos” en el periodo de septiembre 2005 a marzo del 2006

OBJETIVOS

General

Conocer la respuesta neuroinmunológica y terapéutica del apoyo psicológico y manejo del estrés, como adyuvante en el tratamiento y control de pacientes con asma moderada del Hospital Regional "Adolfo López Mateos" en el periodo de septiembre del 2005 a marzo del 2006.

Específicos

- 1.- Evaluar las diferencias clínicas (de acuerdo a la clasificación de severidad del asma GINA 2004) en 2 grupos de pacientes con asma moderada, el primer grupo (grupo problema), sometido a tratamiento farmacológico convencional aunado con sesiones de psicoterapia, en comparación a un segundo grupo (grupo control) bajo tratamiento convencional con medicamentos exclusivamente.
- 2.- En ambos grupos, estimar las discrepancias en el promedio de consumo de beta 2 agonistas como tratamiento de rescate de las crisis de asma.
- 3.- Comparar la severidad del asma en ambos grupos posterior a 6 meses de seguimiento.
- 4.- Comparar los cambios de función respiratoria por espirometría en los grupos de estudio. al termino de 6 meses.
- 5.- Desde el punto de vista inmunológico, determinar los cambios en la subpoblación de linfocitos T (T reguladores CD4+ y CD25) en ambos grupos.
- 6.- Evaluar las diferencias de concentración de serotonina, receptores de serotonina, beta endorfinas, cortisol y prolactina en ambos grupos de estudio.

JUSTIFICACIÓN

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en niños y adultos, que ha presentado un claro incremento en su prevalencia en las últimas décadas en muchos países incluyendo el nuestro, aumentando claramente la morbimortalidad de los pacientes afectados con un elevado costo de la enfermedad y sus complicaciones para todas las instituciones de salud.

Se requiere actualmente un tratamiento integral de los pacientes asmáticos ya que se ha observado que el tratamiento farmacológico e inmunológico específico en muchos casos no es suficiente para la remisión o control de la hiperreactividad bronquial. Esto puede estar condicionado por factores ambientales como el estrés que mediante otras vías neuroendocrinas podría activar células inflamatorias y condicionar la aparición de broncoespasmo secundario y la falta de respuesta esperada al tratamiento médico convencional

MATERIAL Y METODOS

Estudio clínico controlado, prospectivo, comparativo con seguimiento de 6 meses, en el que se incluye una muestra de pacientes con diagnóstico de asma moderada atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: un grupo experimental y un grupo control, ambos grupos fueron sometidos a consentimiento informado por escrito.

Los pacientes del primer grupo fueron citados cada semana por parte del servicio de psicología para evaluación inicial general, manejo de estrés emocional y visualización guiada en sesiones de dos horas. Ambos grupos, continuaron con el tratamiento farmacológico de acuerdo a los lineamientos para el manejo del asma GINA 2004, las evaluaciones desde el punto de vista clínico fueron cada 2 meses.

En ambos grupos se realizó toma de muestra sanguínea para determinar los valores de cortisol y prolactina así como determinaciones celulares que incluyeron subpoblación de linfocitos, pruebas neuroendocrinas (beta endorfinas, encefalinas, serotonina y sus receptores en leucocitos) y espirometría. A todos los pacientes se realizó historia clínica psicológica, inventario de autoevaluación de ansiedad estado-rasgo (IDARE), cuestionario adaptado de la escala de alexitimia de Toronto de 20 elementos (TAS20), Cuestionario general de salud de Goldberg, Cuestionario 16 factores de personalidad (16FP), Inventario multifásico de la personalidad de Minnesota (MMPI) al inicio y al final del estudio

Tamaño de la muestra: 22 pacientes con asma moderada del Hospital Regional “Adolfo López Mateos”

Casos: 11 pacientes con asma moderada quienes además del tratamiento farmacológico, serán sometidos a tratamiento psicoterapéutico como manejo adyuvante para el control del asma.

Control: 11 pacientes con asma moderada quienes únicamente serán sometidos a tratamiento farmacológico, de acuerdo a las recomendaciones de tratamiento GINA 2004.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que cumplan con criterios clínicos y espirométricos de asma moderada

Pacientes de 30 a 60 años de edad.

Pacientes con requerimientos frecuentes de beta 2 agonistas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes fuera del rango de edad,

Pacientes con severidad del asma en leve intermitente, leve persistente y severa.

Pacientes con comorbilidad que pudiera influir en los resultados del estudio (enfermedades crónicas degenerativas como Diabetes mellitus, Hipertensión arterial sistémica, Insuficiencia cardiaca, enfermedades infecciosas como parasitosis, tuberculosis pulmonar, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y / o inmunodeficiencias congénitas..

Pacientes con antecedentes de alto consumo a tabaco y/o neumotoxicidad a otros elementos.

Pacientes con capacidades mentales diferentes, antecedentes de enfermedades psiquiátricas, consumo crónico a psicotrópicos y/o antidepresivos de cualquier índole o situaciones neurológicas que impidan el tratamiento psicoterapéutico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes con mal apego al tratamiento del asma,

Recaída del asma en fase 4 de severidad por GINA 2004

Aparición de otro padecimiento grave, o cambio de domicilio por lo cual no pueda continuar el seguimiento establecido.

En caso de reclutamiento de mujeres embarazadas, evaluar riesgo beneficio del binomio.

Deterioro a trastornos de la personalidad o aparición de enfermedades psiquiátricas en el individuo durante el estudio.

CEDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: TA:
Edad: FC:
No expediente

CLASIFICACION DE LA SEVERIDAD DEL ASMA

Se evaluarán los síntomas iniciales, cada 2 meses y a los 6 meses

Síntomas / día : *Diariamente , *Afectan actividades

- Continuos, Actividad limitada

Síntomas / noche: *1 vez por semana

Más de una vez por semana

Parámetros espirométricos

*Asma moderada

TRATAMIENTO:

Moderada: Esteroide inhalado

Beta dos agonista

Montelukast.

LABORATORIOS:

Prolactina y Cortisol

DETERMINACIONES ESPECIALES (Inicial y a los 6 meses)

Leucocitos totales, linfocitos totales, linfocitos B, linfocitos T CD4⁺, LTCD8⁺

Linfocitos T reguladores CD4⁺ CD 25⁺ , NK, NKT

Interferon γ , IL-10

Receptores en linfocitos para beta endorfinas, encefalinas y serotonina

Síntesis en linfocitos de encefalinas y serotonina

ESPIROMETRIA

VEF 1 al inicio de estudio.

VEF1 al final del estudio:

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos de las diversas variables incluidas en el estudio se analizaron mediante el uso de análisis de varianza (ANOVA), comparando todas las variables al principio y final del estudio. Se tomó como significativa una $p < 0.05$ basados en el test Fisher LSD.

RESULTADOS

Se incluyeron 22 pacientes con asma moderada, y se dividieron en dos grupos, uno con 11 pacientes sometidos a tratamiento convencional según las guías GINA 2004 (grupo control) y el segundo además de tratamiento convencional participó en un programa de sesiones psicoterapéuticas de dos horas por semanas en las que incluyó manejo del estrés y la técnica de visualización guiada (grupo experimental). Tanto el grupo control como el grupo experimental fueron evaluados desde el punto de vista clínico y psiconeuroinmunológico al inicio del estudio y seis meses después.

De los 22 pacientes incluidos en el presente estudio, 19 (86.4%) fueron mujeres y 3 (13.6%) hombres. La media de edad fue de 47.3 para el grupo experimental y 44.0 para el grupo control.

El promedio de leucocitos totales en el grupo experimental fue 8845.4 céls/mm³ al principio y de 7762.3 céls/mm³ al término del estudio; en el grupo control fue de 8022.7 céls/mm³ y 7261.3 céls/mm³ respectivamente, una $p = 0.57$. El promedio de linfocitos totales fue de 3403.2 y 72519.6 céls/mm³ al principio y al final respectivamente en el grupo experimental y de 2677.0 y 2696.7 céls/mm³ en el grupo control, con una $p = 0.024$ cuando se comparó el grupo experimental. De las subpoblaciones de linfocitos evaluadas el promedio para LB CD19⁺ fue 355.8 y 241.8 en el grupo experimental al principio y final del estudio respectivamente y de 315.7 céls/mm³ y 360.4 céls/mm³ en el grupo control. El promedio de LT CD3⁺ fue de 2075.4 y 1656

céls/mm³ al principio y final en el grupo experimental y de 1791 y 1691 céls/mm³ en el grupo control. El promedio de LT CD4⁺ fue de 731.7 céls/mm³ al principio y de 587.4 céls/mm³ al final en el grupo experimental, en tanto que el grupo control fue de 775.1 y 734.2 céls/mm³. El promedio de LT CD8⁺ fue de 469.9 y 436.2 céls/mm³ en el grupo experimental y de 460.6 y 369.6 céls/mm³ en el grupo control, con una p= 0.8, 0.3 y 0.4 para LT, LT CD4⁺ y LT CD8⁺.

El promedio de LT CD4⁺CD25⁺ fue de 311.3 y 206.4 céls/mm³ para el grupo experimental y 378.3 y 357.4 céls/mm³ para el control, con una p= 0.017 cuando se comparó el grupo experimental con el grupo control al final del estudio. El promedio de células NK fue de 44.65 y 359.0 céls/mm³ en el grupo experimental y 382.5 y 224.3 céls/mm³, p= 0.02 al final del estudio en el grupo control comparado con el grupo experimental al inicio. El promedio de células NKT fue de 56.26 y 1331.7 céls /mm³ en el grupo experimental y de 57.2 y 42.15 céls /mm³ en el control, al final del estudio al comparar los dos grupos se obtuvo una p=0.035.

El promedio de INF- γ fue de 7.96 y 50.5 céls/mm³ para el grupo experimental y de 2.36 y 39.9 céls/mm³ para el grupo control. Con diferencias significativas al comprar entre grupos y fase p=0.007 para grupo experimental comparado con control al término del estudio y p= 0.002 al comparar grupo experimental al inicio con grupo control al principio y al final. Para IL-10 el promedio en el grupo experimental fue de 110.3 y 12.5 céls/mm³ y para el control 84.3 y 43.7 céls/mm³ p al final del estudio 0.023 (gráfica 1).

COMPARACIÓN DE LINFOCITOS, SUBPOBLACIONES Y CITOCINAS

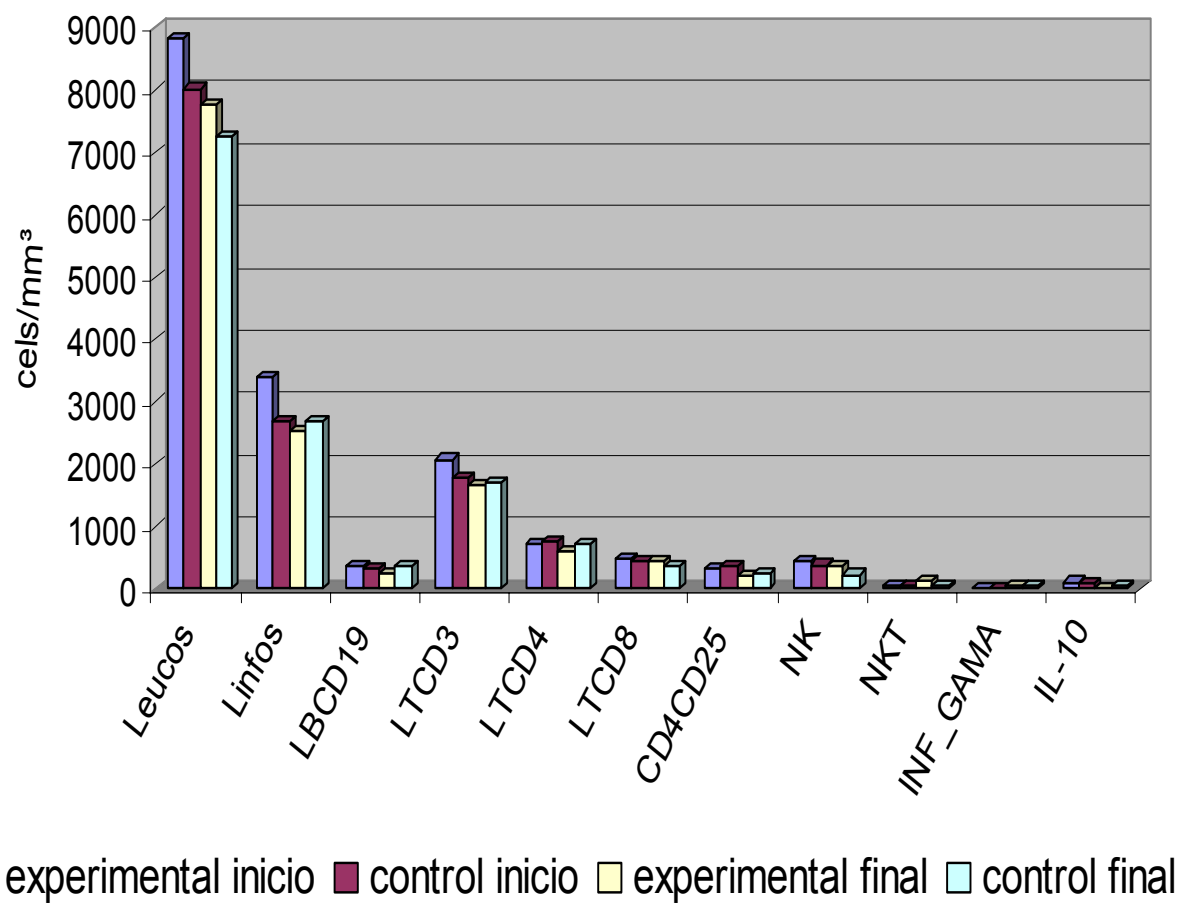


GRÁFICO 1. Resultados comparativos en promedio de células por mm³ al principio y final del estudio.

Los niveles de prolactina en promedio fueron 21.02 y 23.3 ng/ml al principio y final del estudio en el grupo experimental y de 10.58 y 12.24 ng/ml en el grupo control con una $p=0.023$. Para el cortisol no hubo cambios significativos estadísticamente (gráfico 2 y 3)

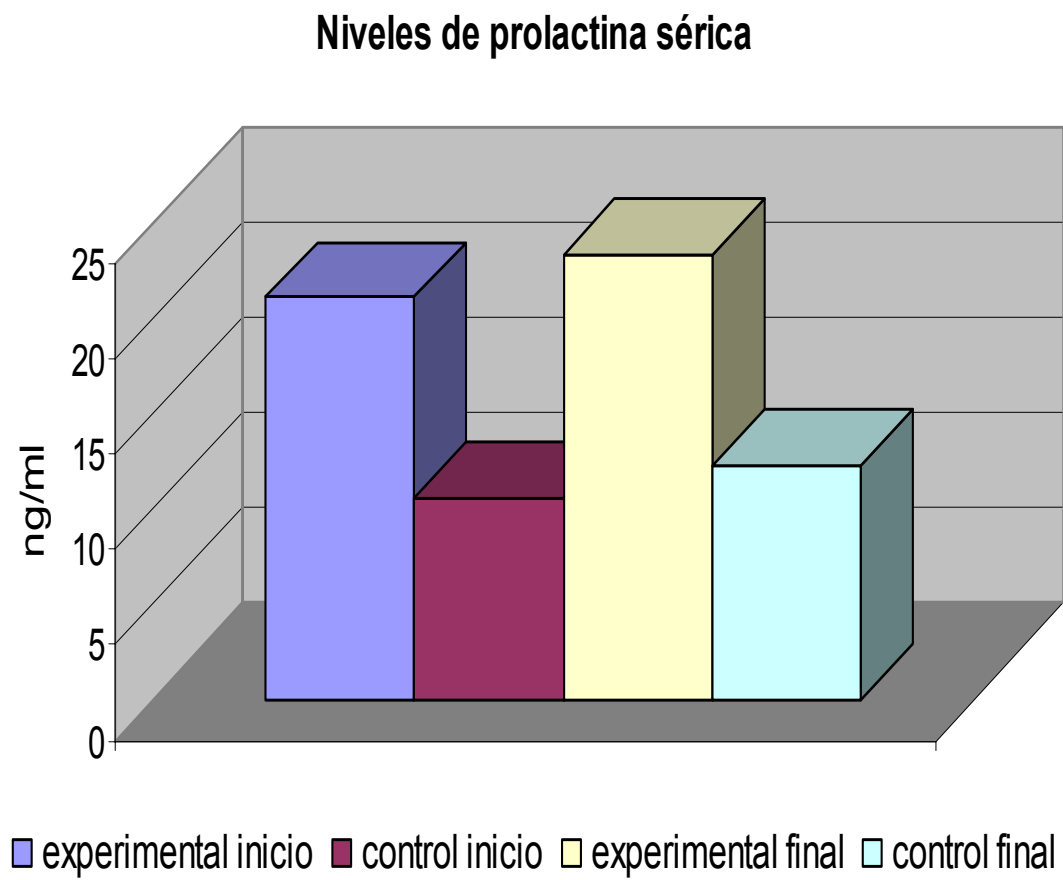


GRÁFICO 2. Niveles séricos de prolactina comparativo entre el grupo experimental y el control.

Niveles de cortisol sérico

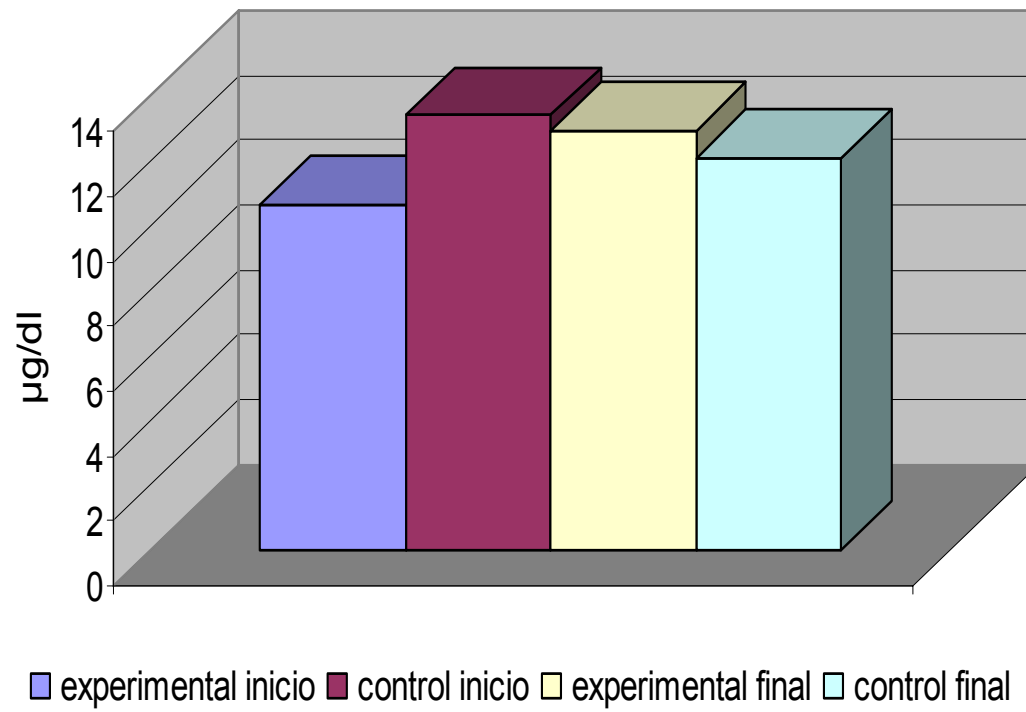


GRÁFICO 3. Niveles séricos de cortisol comparativos.

En cuanto a VEF-1 comparando grupo experimental al principio y final existió una $p=0.001$ y con el control de 0.0004 . Mientras que el uso de broncodilatadores disminuyó en el grupo experimental al final del estudio $p=0.004$ comparado el experimental con el control al final una $p= 0.04$ (gráficos 4 y 5)

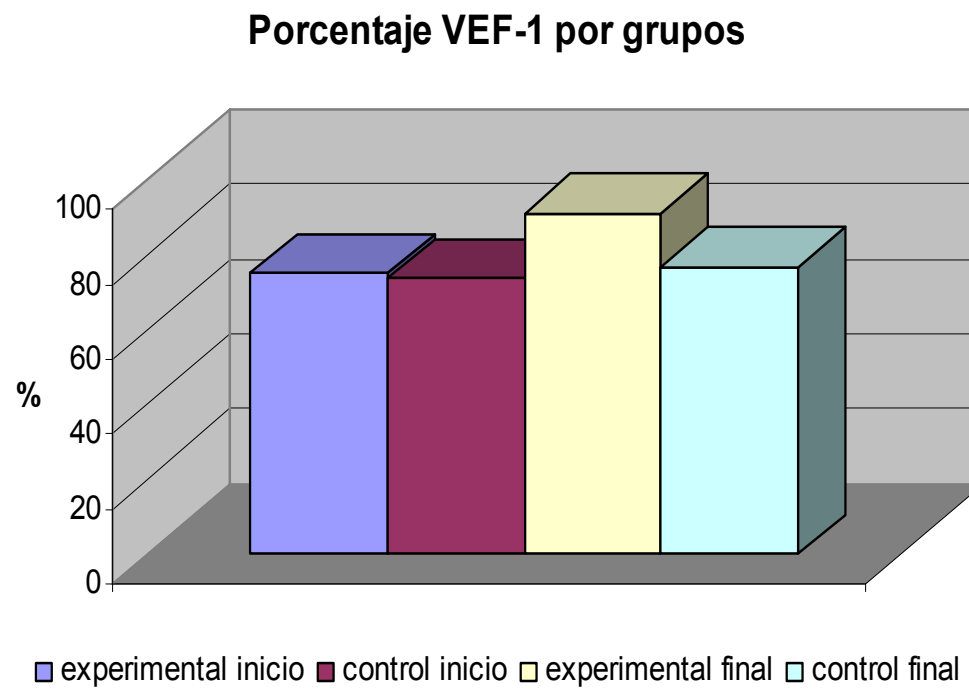


GRÁFICO 4. Porcentaje de VEF 1 comparativo.

Uso de broncodilatador por grupo

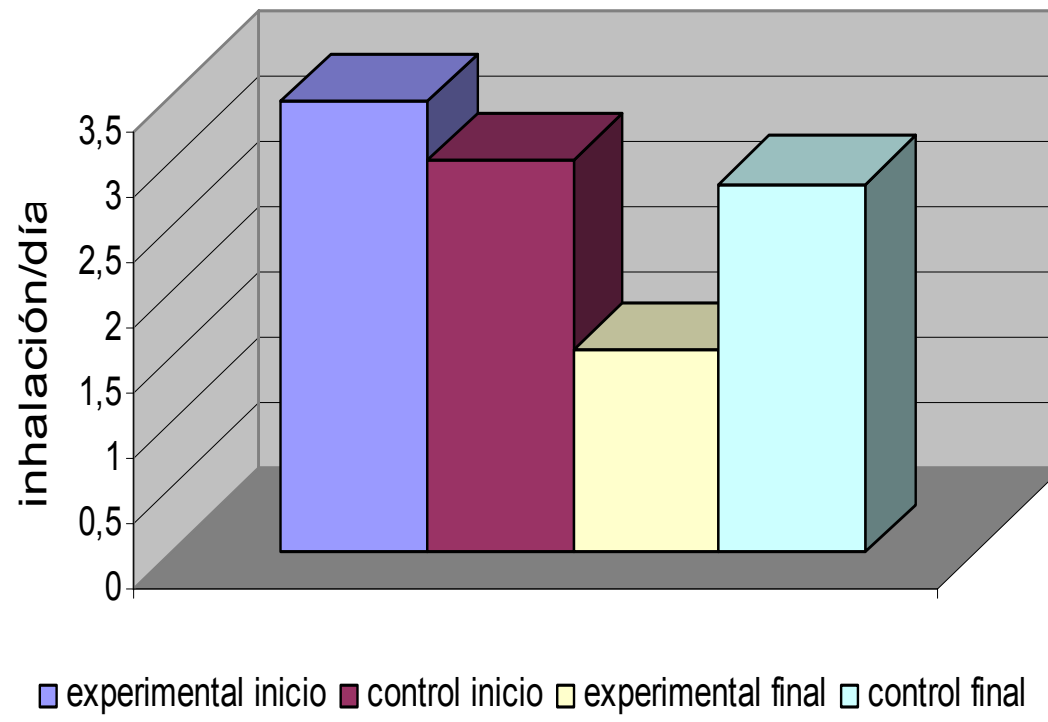


GRÁFICO 5. Uso de beta dos agonista comparativo promedio de inhalaciones por día.

La expresión de receptores para endorfinas en linfocitos totales estuvo baja en el grupo en general en relación a niveles normales al principio del estudio con incremento en el grupo control por arriba de niveles normales; para encefalinas también reportaron niveles bajo con disminución aún más en el grupo experimental, en tanto que para serotonina la expresión fue baja al principio con tendencia a normalizarse en ambos grupos. Tabla 1, gráfico 6.

Neuropéptido	Normal Cel/mm ³	Promedio inicio Cel/mm ³	Experimental final Cel/mm ³	Control final Cel/mm ³
Endorfinas	424.7±373.8	55.1±66.2	35.0±78.3	93.8±130.3
Encefalinas	115.3± 227.5	38.6±45.9	6.0±6.0	18.5±21.0
Serotonina	207.1±361.7	44.5± 106.4	103.4±174.1	128.1±127.4

TABLA 1. Promedio de expresión de receptores para neuropéptidos en linfocitos totales.

Expresión de receptores para neuropeptidos en linfocitos totales

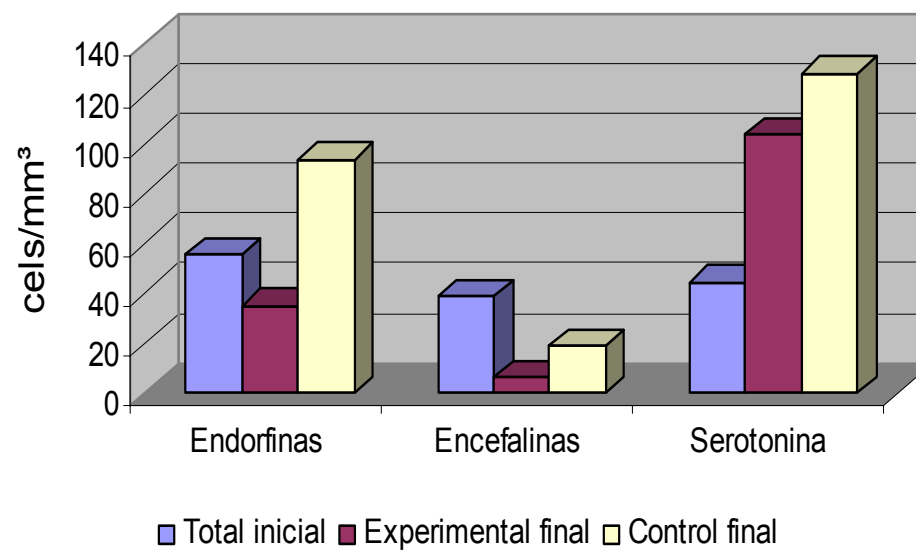


GRAFICO 6. Comparación de promedio de expresión de neuropéptidos en linfocitos totales.

La síntesis de neuropéptidos en linfocitos totales estuvo baja al inicio y se normalizaron los valores de serotonina en ambos grupos al final. Tabla 2, gráfico 7.

Neuropéptido	Normal Cel/mm ³	Promedio inicio Cel/mm ³	Experimental final Cel/mm ³	Control final Cel/mm ³
Endorfinas	346.6±620.7	46.4±77.2	24.8±52.5	50.1±38.6
Serotonina	12.01±61.6	77.2±138.1	479.7±662.2	277.3±226.5

TABLA 2. Promedio de síntesis de neuropéptidos en linfocitos totales

Síntesis de neuropeptidos en linfocitos totales.

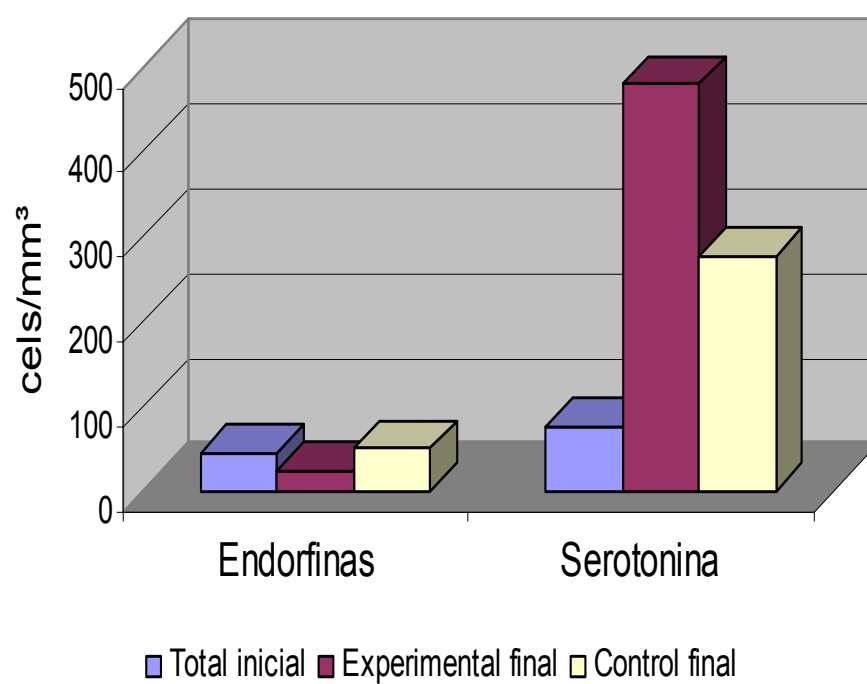


GRAFICO 7. Comparación de promedio de síntesis de neuropéptidos en linfocitos totales

La expresión de receptores para encefalinas y endorfinas en linfocitos T estuvo baja al principio y para serotonina normal, observando al final del estudio que el grupo experimental incrementó niveles de receptores para endorfinas y serotonina., en cuanto a síntesis disminuyeron endorfinas e incrementó la serotonina. Tablas 3 y 4 y gráficos 8 y 9.

Neuropéptido	Normal Cel/mm ³	Promedio inicio Cel/mm ³	Experimental final Cel/mm ³	Control final Cel/mm ³
Endorfinas	411.4±456.5	75.3±76.4	213.55±448.1	81.0±90.4
Encefalinas	775.2±114.9	36.58±63.8	8.74±6.19	12.9±15.9
Serotonina	132.3±245.08	110.0±395.1	242.3±472.3	150.8±159.8

TABLA 3. Promedio de expresión de receptores para neuropéptidos en linfocitos T.

Expresión de receptores para neuropeptidos en linfocitos T.

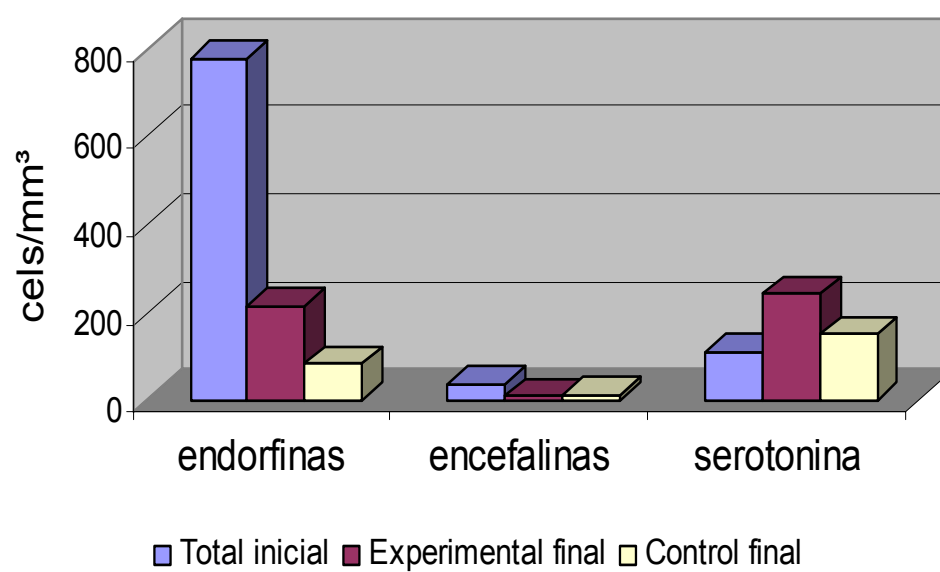


GRAFICO 8. Comparación de promedio de expresión de neuropéptidos en linfocitos T.

Neuropéptido	Normal Cel/mm ³	Promedio inicio Cel/mm ³	Experimental final Cel/mm ³	Control final Cel/mm ³
Endorfinas	530.8±574.0	79.2±136.6	35.7±66.2	67.1±45.9
Serotonina	10.0±49.5	120.8±197.7	476.7±640.1	301.8±186.6

TABLA 4. Promedio de síntesis de neuropéptidos en linfocitos T

Síntesis de neuropeptidos en linfocitos T.

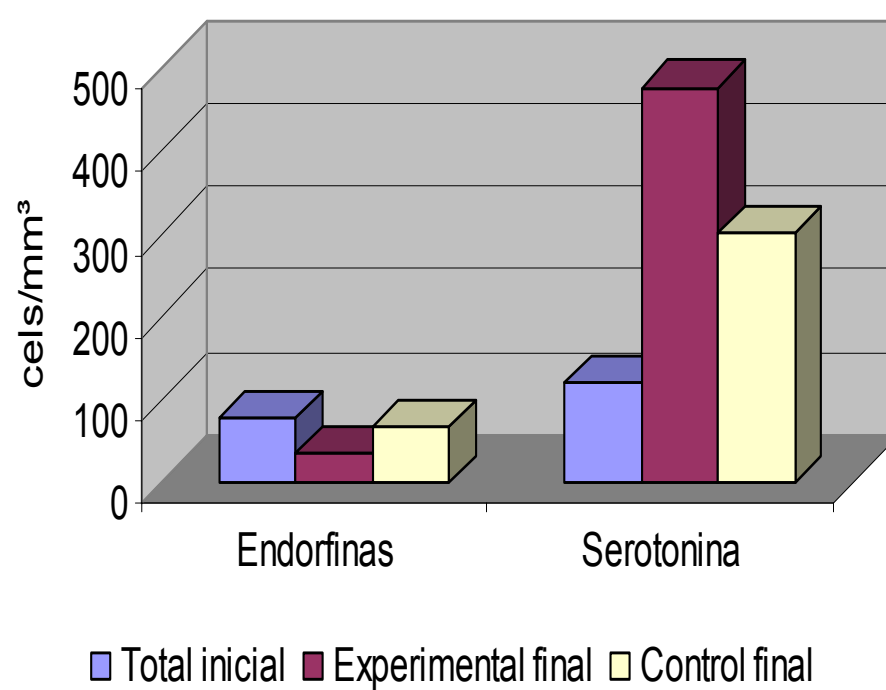


GRAFICO 9. Comparación de promedio de síntesis de neuropéptidos en linfocitos T.

DISCUSION:

En el presente trabajo se evaluó un programa de apoyo psicoterapéutico basado en la psiconeuroinmunología, como herramienta en el tratamiento del asma tomando en cuenta no sólo el contexto clínico del paciente sino también sus aspectos inmunológicos y psicológicos y que además resulte aplicable a todos los pacientes asmáticos, específicamente en aquellos con asma de difícil control, esto con la finalidad de mejorar la calidad de vida. Tanto el grupo control como el experimental fueron evaluados al principio del estudio y seis meses después.

La evaluación clínica demostró en el grupo experimental después de 6 meses una disminución en el número de crisis, disminución en los requerimientos de broncodilatador inhalado y los registros espirométricos se demostró una mejoría en el VEF 1. En cuanto a marcadores inmunológicos no hubo cambios significativos en cuanto a recuento de leucocitos totales, linfocitos T y B, y subpoblaciones, CD 4+, CD 4+25+, CD 8+, NK y NK-T, no obstante, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Interleucina -10 e Interferón γ , estos últimos han sido reconocidos por su participación en la perpetuidad del proceso inflamatorio del asma.

Los cuestionarios practicados en los pacientes de estudio destaco la presencia importante de ansiedad y la incapacidad para expresar sus emociones ligado a poco entendimiento de lo que es la enfermedad, lo que se conoce como **alexitimia**. Los resultados demostrados en este estudio ha sido similares a estudios previos en la que se ha demostrado la importancia significativa del apoyo psicológico en el manejo del paciente asmático estableciendo una mayor expresión de emociones encontrando una correlación positiva con la disminución de crisis asmática, ansiedad y depresión, mejorando el autorreporte de estado de salud en general.

CONCLUSIONES

Una intervención psicológica, basada en las herramientas que nos proporciona la psiconeuroinmunología, y que toma en cuenta no sólo los aspectos biológicos del asma, sino que le da al paciente un enfoque en su dimensión bio-psico-social y emocional, produce cambios significativos y relevantes en la condición de los pacientes, no solamente a nivel clínico, mediante la disminución de las crisis asmáticas y consecuentemente del uso de beta dos agonistas así como mejoría de la función pulmonar, sino que también se presentan modificaciones en los parámetros inmunológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Henry M, Rivera G, Martínez et Al. Improvement respiratory function in cronic asthmatic patients with autogenic therapy. *Journal of psychosomatic research* 1993. 37(3) 265-270.
2. Mathe a, Knapp P. Emotional and adrenal reactions to stress in bronchial asthma. *Psychosom Med* 1991;33:323-340
3. Wayne J, Keaton M. The relationship of asthma and anxiety disorders. *Psychosomatic medicine* 2004 66:349-355
4. The Global Initiative for Asthma (GINA). Guide for management and prevention 2004.
5. Goodwin R, Pine D. Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1125-30.
6. Shavit R, Gentil V, Mandetta R. The association of panic agoraphobia and asthma. Contributing factors and clinical implications. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;14:420-423.
7. Goodwin R, Jacobi F et al. Respiratory disease and panic attacks among adults in the U.S.. *Chest* 2002;122:645-650.
8. Goodwin R, Pine D. Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1125-30
9. Gorman J, Ken J, Martínez et al. Physiologic changes during carbon dioxide inhalation in patients with panic disorder, major depression and premenstrual dysphoric disorder: evidence for a central fear mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:125-131.
10. Felten D, Felten S et al. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J Immunol* 1985;135:755-765.
11. Blalock J Neuroendocrine peptide hormones in the immune system. *Progress in Neuroendocrine-immunology*. 1988;1:9-12
12. Blalock J The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 1994;15:504-511.

13. Bellinger D, Felten S and Felten D. neural immune interactions. Rev in Psychiatry. 1992;11:127-144.
14. Wilder, R Neuroendocrine-Immune system interactions and autoimmunity. Ann Rev Immunol 1995;13:307-338.
15. Weigent D, Carr D and Blalock J. Bidirectional communication between the neuroendocrine and immune systems. Common hormones and hormone receptors Ann N.Y. Acad Sci 1990;579:17-27.
16. Padgett D and Glaser R. How stress influences the immune response. Trends in Immunology 2003; 24:444-448.
17. Ricarda A, Joachim M, Quarcoo D, et Al. Stress enhances airway reactivity and airway inflammation in an animal model of allergic bronchial asthma. Psychosomatic Medicine. 2003; 65:811-815.
18. Nield J, Cameron I. Bronchoconstriction in response to suggestion its prevention by an inhaled anticholinergic agent. Br Med J. 1985;290:674.
19. Hickman-Miller H and Ildebrand W. The immune response under stress: the role of HSP-derived peptides Trends in Immunology 2004;25:427-433
20. Ricarda A, Joachim M, Sagach V et Al. Neurokinin- 1 receptor mediates stress-exacerbated allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. Psychosomatic Medicine 2004; 66:564-571.
21. Wright Rosalind MD Stress and atopic disorders. J allergy Clin Immunol. December 2005;1301-1306
- 22..Gordon J and Barnes N. Lymphocytes transport serotonin and dopamine: agony or ecstasy? Trends in Immunology 2003;24:238-44