

Breve revisión de cuatro mecanismos fisiopatológicos claves para la Medicina Psicosomática

José Bonet¹

1. Médico Psiquiatra. Centro de Estrés, Fundación Favaloro. Co-Director Maestría PINE, Universidad Favaloro.

Resumen

La idea de que ciertos “factores psicológicos” y el ambiente psicosocial influyen en el funcionamiento corporal y en la conservación de la salud o la aparición de la enfermedad se ha mantenido a lo largo de los años, y de los diferentes enfoques de la ciencia, la medicina, y la psicología. La Medicina Psicosomática tradicionalmente se ocupa de esta cuestión, pero el término “psicosomático” está siendo criticado por cierta ambigüedad implícita en el mismo, derivada probablemente, de la identificación con algunos de los marcos teóricos y/o métodos de investigación específicos que han formado parte de su evolución. Esto ha dado lugar a malentendidos sobre su definición, objetivos, y a la dilación en la búsqueda de las vías mediatizadoras de esos efectos. A partir de esto ha ido en aumento el interés en la investigación de los mecanismos, o vías mediatizadoras a través de las cuales podrían ejercer la influencia sobre el funcionamiento somático. Esta breve revisión se focaliza en el estrés temprano, la epigenética y los polimorfismos, como el mecanismo de penetración del ambiente psicosocial; la alostasis y carga alostática como el desgaste acumulado en el tiempo producido por la adaptación continua a un contexto cambiante; la activación de las vías neuroinmunes como base fisiológica de las somatizaciones; y la interocepción, como la vía en que el cuerpo se introduce en el cerebro, la mente, y la conciencia.

Palabras claves: Psicoimmunoneuroinmunología - Epigenética - Carga Alostática - Citoquinas - Interocepción.

A SHORT REVIEW OF FOUR KEY PHYSIOPATHOLOGICAL MECHANISMS FOR PSYCHOSOMATIC MEDICINE

Abstract

The notion that “psychological factors” and the psychosocial environment influence the body function and the health maintenance or disease onset has been maintained over the years, and from different approaches to science, medicine, and psychology. Psychosomatic Medicine traditionally deals with this issue, but the “psychosomatic” name is now being criticized because of some implicit ambiguity, probably derived from the identification with the different theoretical frameworks and/or specific research methods that have been used in its evolution. This has given rise to misunderstandings about its definition, objectives, and a delay in the search for pathways of mediatizing these effects. Since then, there has been an increasing interest in the research of mechanisms, or mediatizing pathways through which the mind, the brain, and the environment could produce an impact on the somatic functioning. This brief review focuses on early stress, epigenetics and polymorphisms, such as the mechanism of penetration of the psychosocial environment; allostasis and alostatic load such as the accumulated wear and tear produced by the continuous adaptation to a variable psychosocial context; activation of the neuroimmune pathways as the physiological basis of somatizations; and interoception as a the pathway that the body introduces into the brain, mind and consciousness.

Key words: Psychoneuroimmunology - Epigenetic - Alostatic load - Cytokines - Interoception.

Introducción

“Lo que sentimos, pensamos y somos está en gran medida determinado por el estado de nuestras glándulas y nuestras vísceras”.

Aldous Huxley

La idea de que ciertos “factores psicológicos” influyen en el funcionamiento corporal es un concepto que se ha mantenido a lo largo de los años, y a través de los diferentes enfoques de la ciencia, la medicina, y la psicología. Una situación similar ocurre con la participación del ambiente o el contexto en la conservación de la salud o la aparición de la enfermedad. Si bien no todos los investigadores, la mayoría de las personas acuerdan con ambas afirmaciones; también, podemos decir que la mayoría de los clínicos, que trabajan con pacientes en la clínica cotidiana, sabe que existen, más aún, alguna vez ha tenido que enfrentarse con fenómenos difíciles de explicar solamente desde lo estrictamente físico o biológico.

La especialidad que tradicionalmente se ocupa de esto es la Medicina Psicosomática (MP); pero ocurre que el término “psicosomático” es actualmente muy discutido por la ambigüedad implícita en el mismo; y esta ambigüedad deriva, probablemente, de la identificación de la MP con algunos de los marcos teóricos y/o métodos de investigación específicos que han ido formado parte de su evolución y desarrollo, lo cual ha dado lugar por un lado, a importantes malentendidos sobre su definición y sus objetivos, y por otro a una dilación en la búsqueda de las vías mediatizadoras de esos efectos (1). A partir de esto ha ido en aumento el interés en la investigación de los mecanismos, vías o caminos, a través de los cuales los llamados “factores psicológicos”, esto es las cogniciones, pensamientos, recuerdos, emociones, o el ambiente podrían ejercer esta influencia sobre el funcionamiento somático y viceversa; por lo tanto, tener un impacto central sobre la calidad de vida, sobre la ecuación salud y la enfermedad.

Si bien se ha intentado encontrar, desde diferentes abordajes, las vías plausibles por las cuales la mente y las emociones podrían afectar la función corporal y la salud física, y aunque la relación entre las emociones, ambiente, y el cerebro con las enfermedades ha sido postulado desde hace mucho tiempo, en principio eran hipótesis lineales con mecanismos poco conocidos; esto ha ido evolucionando a concepciones más modernas y complejas conforme ha ido progresando tanto los diferentes paradigmas de la ciencia y la investigación como la tecnología en la biología y la medicina. Esto ha permitido la expansión del conocimiento como vemos hoy, que para entender el proceso de enfermar es necesario considerar desde el nivel de la molécula hasta el nivel de la sociedad.

En las últimas dos décadas, la investigación biomédica ha venido cambiando nuestra comprensión del funcionamiento de los sistemas corporales, quedando cada vez más claro la existencia de una compleja red

de mediación, modulación y retroalimentación, entre el cerebro y el sistema nervioso autónomo, el sistema endócrino, el sistema inmunológico, y la mente. Estos sistemas, que antes se consideraban totalmente independientes interactúan a un sinfín de niveles, surgiendo así el concepto de Psicoimmunoneuroendocrinología (PINE), neologismo que significa una cosa bastante obvia, que los sistemas corporales funcionan de una manera interactiva. Los sistemas endócrino, nervioso e inmunológico son las principales vías de comunicación del organismo, que, junto con el aporte de los procesos psicológicos, conforman una compleja red de comunicación entre sí y con el resto del cuerpo para supervisar y regular una variedad de funciones fisiológicas internas; también se consolida un sistema de protección frente a las amenazas internas y externas (2). Para lograr este objetivo, comparten señales químicas, bidireccionales, que son percibidas y codificadas por cada uno de ellos, siendo el cerebro el centro coordinador central; recibe estímulos y señales, y envía respuestas conductuales y físicas. Se propone al funcionamiento humano como una “matrix” (matriz) funcional, a partir de la comunicación estructural, funcional, interactiva, y constante entre los sistemas nervioso, endócrino, inmune, y el psiquismo; una red funcional al servicio de la adaptación y la supervivencia (3). Aunque en la actualidad se considera una idea prácticamente elemental, la noción de que la función y/o disfunción de esta red contribuye al incremento de la vulnerabilidad a las enfermedades, o al mantenimiento de la salud, no fue muy aceptada en general, ni siquiera hasta hace unas pocas décadas.

De esta forma, la PINE plantea una “fisiología integral”, esto es, una síntesis entre la fisiología convencional, el psiquismo individual (incluyendo la mente, las emociones, y la espiritualidad), y la interacción con el contexto ambiental físico, y psicosocial, para inducir cambios positivos o perjudiciales en el cuerpo humano. Esta forma de considerar la fisiología, ha tenido como una evolución o deriva a medida que se fueron agregando conocimientos y tecnologías de estudio; partiendo desde los estadios iniciales de la Psiconeuroendocrinología, cuando el foco estaba puesto en los aspectos psicológicos y psiquiátricos de las enfermedades endócrinas, hasta ahora, que con el mayor conocimiento de las vías neuroinmunes y el sistema de citoquinas cerebrales, considerar a este eje cerebro/inmune, como la “base” fisiológica del intercambio cuerpo/cerebro/mente; base fisiopatológica explicativa y plausible de los procesos de somatización. Es decir, diferentes disciplinas tomaron a esta red PINE como la “base fisiológica” del problema mente/cerebro/cuerpo, adquiriendo un papel central en esta consideración unitaria o integral del padecimiento, en la cual se hace muy difuso el límite entre biológico y mental, produciendo una especie de caída del dualismo cartesiano, dominante en la ciencia y medicina desde hace años. Este dualismo generaba una visión reduccionista de la enfermedad.

El campo de la psiconeuroinmunología especialmente ha sido testigo de una explosión de hallazgos

empíricos durante los últimos años, que han generado el cambio de algunos “dogmas”; por ejemplo, el dogma clásico de la inmunología que dice que la función básica de la respuesta Inmune es discriminar “lo propio de lo no propio”, se ha modificado y se agrega dentro de las funciones esenciales de la inmunidad es emitir “señales de peligro” y “señales de enfermedad”. Las señales de peligro son producidas en los tejidos dañados o frente a un daño potencial, que incluye el estrés psicosocial, proporcionando información, a través de las citoquinas, para que se despliegue la respuesta inmune innata o natural. Estas señales llegan al cerebro, organizador central, que decodifica esa información y emite respuestas neurales, conductuales y metabólicas para optimizar la defensa ante el peligro o la enfermedad. La exposición a eventos de estrés mental o ambiental estimula una cascada de respuestas fisiológicas y conductuales dirigidas a mejorar las posibilidades de supervivencia. A nivel celular, la inducción de proteínas que pueden ser una señal de respuesta aguda al estrés, y puede funcionar como una “señal de peligro” endógena, que facilita la activación de la respuesta inmunológica en momentos de estrés agudo. A partir de este simple ejemplo podemos ver un concepto importante, impensado en otros momentos: El sistema inmune es sensible y responde a los cambios del ambiente (4).

La pregunta que subyace es: ¿cuáles son los mecanismos biológicos por los cuales las emociones, cogniciones, conductas o factores sociales se traducen en un proceso de enfermedad física o incluso en la muerte? ¿Cómo puede la enfermedad física resultar en una alteración de las emociones, la cognición o el comportamiento y viceversa? Antiguas preguntas, acerca de las cuales la ciencia puede darnos algunas respuestas nuevas.

El objetivo de este trabajo es reseñar cuatro conceptos actuales que consideramos nucleares para entender el funcionamiento mente/cerebro/cuerpo, y por lo tanto bases fisiológicas para una concepción actualizada de la Medicina Psicosomática; por lo tanto, aportes imprescindibles a tener en cuenta hoy en día para lograr una comprensión adecuada de la participación de los aspectos ambientales y mentales, psicosociales, en la ecuación salud enfermedad. En primer lugar, consideraremos al estrés en los primeros años de la vida o adversidad temprana, a través de cambios Epigenéticos produce cambios neurobiológicos estables y a largo plazo en la respuesta de estrés que va a generar una vulnerabilidad a la enfermedad; de esta manera las modificaciones epigenéticas inducidas por la adversidad temprana se presentan como un mecanismo plausible para demostrar como “el ambiente se encarna o se mete bajo la piel”. En segundo lugar, describiremos el estrés y la carga alostática como el costo que sobreviene en el organismo por la necesidad de adaptación a un ambiente constantemente cambiante; por lo tanto, la desviación acumulada de los sistemas regulatorios fisiológicos se postula como uno de los mecanismos predictores tempranos de enfermedad. Dentro de esos circuitos fisiológicos desregulados, se encuentra el sistema inmune y la

neuroinflamación, que en el tercer punto describiremos a la activación de las vías neuroinmunes como una de las vías mediatizadoras de la conexión mente cerebro cuerpo y de las somatizaciones. Finalmente, el proceso de interocepción, mecanismo de comunicación “on-line” por excelencia mediante el cerebro toma nota del estado de las vísceras y el interior del cuerpo; o sea, el cuerpo se mete no solo en el cerebro, sino en la mente y la conciencia, es decir es la base de nuestros sentimientos conscientes.

1) Estrés en los primeros años de la vida, Epigenética, y Polimorfismos: “El ambiente se mete bajo la piel”

La adversidad en la vida temprana y, en particular, una historia de abuso físico o sexual, abandono, o negligencia en los primeros años de la vida, es uno de los predictores más fuertes de resultados negativos, o sea un factor de riesgo, en materia de resultados en salud, tanto mental como física. Si bien el efecto del vínculo parental temprano en la Salud Mental de los individuos, ya había sido postulado por Freud y otros autores, no se conocían claramente los mecanismos, vías y señales intermedias a través de los cuales estos efectos tenían lugar; hoy día contamos con evidencia convincente acerca de que la calidad del ambiente psicosocial influye no solo en la salud psíquica, sino también en la salud física del sujeto una vez adulto.

Desde hace tiempo, muchos investigadores vienen estudiando las vías a través de las cuales esa relación “se mete en el cuerpo” del niño; actualmente “programming” y la Epigenética, nos permiten entender cómo la experiencia temprana y la calidad de los cuidados parentales se transforma en modificaciones químicas estables que se asocian con un incremento del riesgo una vez adulto, a las enfermedades mentales, la hipertensión, la diabetes, aterosclerosis, y también con el cáncer (5,6,7).

En el camino de encontrar el mecanismo a través del cual el ambiente psicosocial se introduce en el organismo, “se mete bajo la piel”, y produce esta predisposición, se postuló que la adversidad en edad temprana impacta en la reacción de estrés, a través de modificar la función del receptor de corticoide en el cerebro, con lo cual se altera, deja de funcionar, el sistema de “frenado” o retroalimentación negativa del principal eje neuroendócrino del estrés. A partir de esto, frente a cada situación de desafío, peligro o amenaza cotidiana el sujeto reacciona con una respuesta exagerada; inicialmente llamado “Fenotipo hiperreactor vulnerable” es uno de los principales mecanismos que generan una vulnerabilidad para la enfermedad mental y física. Esta modificación en los circuitos neurobiológicos que van a montar la respuesta al estrés finalmente, despliega respuestas desadaptativas generando consecuencias a largo plazo (8,9,10).

El avance en los conocimientos de la epigenética, brinda la posibilidad de conocer los mecanismos íntimos plausibles, a través de los cuales el ambiente psicosocial modifica de manera sostenida la expresión de

ciertos genes y la inhibición de otros. Esto, rápidamente fue tomada por los psiquiatras y por los neurocientíficos por su posibilidad de explicar el rol del ambiente psicosocial para modular e influenciar, a través de la expresión de genes, los cambios inducidos por la adversidad temprana. A través de este mecanismo las experiencias psicosociales se convierten en “reacciones químicas” que resultan en cambios a largo plazo en la actividad de los genes, con consecuencias conductuales y fisiológicas. Dicho de otro modo, la transformación de experiencias sociales en reacciones químicas, o factores relacionados con la experiencia personal impresos químicamente (11).

Dentro de una larga serie de evidencias, tanto preclínicas como clínicas, vamos a considerar tres ejemplos. Hace unos años, Weaver, Meaney y colaboradores encontraron en roedores una modificación epigenética del gen NR3C1 que era indicativa de un comportamiento diferente en la calidad de la crianza materna. Específicamente, los cachorros de rata criados por madres con un nivel intenso de lactancia, lamidos y cuidados exhibieron una hipometilación significativa en un sitio específico de CpG localizado en un sitio de unión con el NGFI-A, lo que sugirió que estaba involucrado en la modulación de la transcripción del receptor de corticoides en el cerebro. La intensificación del cuidado aumentó la expresión del receptor de glucocorticoides (GR), acompañado, entre otras cosas, de una mayor expresión de un factor de transcripción especial, NGFI-A, que se une al promotor del gen GR para aumentar su transcripción y expresión. El GR en el cerebro es central para la respuesta de estrés: cuando se activa se frena la respuesta de estrés y esto quiere decir que dicha respuesta es adecuada (12,13).

Basándose en esta evidencia previa de estudios en animales, un número significativo de autores han centrado su investigación en la modulación epigenética de genes en humanos y su asociación con el estrés temprano, la reactividad al estrés y diferentes condiciones psicopatológicas. Una vez adultos, los hijos con alto nivel de cuidados muestran una expresión del GR incrementada en el hipocampo mejorando la sensibilidad a la retroalimentación glucocorticoidea; a mayor presencia de GR, mayor posibilidad de frenado del sistema de estrés. Inversamente, el estado de privación materna, negligencia o abuso infantil es un estresor muy potente, que interfiere con el efecto modulador de la figura y presencia materna, produciéndose cambios inmediatos en la cría, como la disregulación amplia de respuestas fisiológicas y conductuales. Parecería que se pierden señales y reguladores neurobiológicos y endócrinos internos generados por los cuidados maternos (14,15).

Por diferentes estudios previos sabemos que el abuso sexual y físico en la niñez incrementa el riesgo de autoagresión, ideación suicida e intentos de suicidio una vez adultos; más aún, estas se incrementan con la gravedad e intensidad del abuso. Un creciente cuerpo de evidencias que sugiere que la presencia de estresores ambientales induce modificaciones conductuales a

través de la reprogramación epigenética de la función de los genes. McGowan, Turecki, y colaboradores publicaron una serie de trabajos, en la que comprueban que el abuso en la infancia se asocia con la regulación epigenética del receptor de glucocorticoides en humanos. Estudiaron el hipocampo de víctimas de suicidio, comparando los sujetos suicidas que tuvieron abuso infantil con suicidas sin abuso infantil y encontraron que en los sujetos víctimas de abuso hubo un incremento de la metilación receptor de corticoides, con disminución en el nivel de transcripción del rec. de GC, es decir que los genes que “activan” la producción de receptores de corticoides, están “silenciados”. La disminución de receptor para glucocorticoides indica que funciona menos, que hay menos lugares en los cuales el cortisol puede unirse y “frenar” el circuito; por lo tanto, se correspondería con una hiperactividad del eje HPA, o sea una disregulación de la respuesta de estrés. Por lo tanto, es posible especular que los procesos epigenéticos pueden mediar los efectos del ambiente psicosocial en la infancia en la expresión de genes del hipocampo y que las marcas epigenéticas estables, como la metilación del ADN, podrían entonces persistir hasta la edad adulta e influir en la vulnerabilidad a la psicopatología a través de efectos en los niveles intermedios de la función, tales como la actividad HPA (16,17).

Otro polimorfismo muy estudiado que funciona como el vínculo entre el estrés temprano y el riesgo a la ansiedad, depresión y estrés post traumático es una proteína conocida como FKBP5, que está codificada por el gen FKBP5; esta proteína actúa modificando la sensibilidad de GR. Forma un circuito o bucle intracelular ultracorto de retroalimentación negativa que regula, modula, la actividad del GR en el cerebro; el incremento de FKBP5 reduce la afinidad y la sensibilidad del receptor, lo que mantiene el eje del estrés activo. Binder y un extenso grupo de colaboradores, ha podido observar varios polimorfismos (haplotipos rs1360780, rs9296158, rs3800373 y rs9470080) que interactúan con trauma temprano o abuso infantil para predecir Trastorno de Estrés Postraumático, Depresión, y Suicidio. A través de diversos estudios, se evidencia la existencia de un “polimorfismo protector” (FKBP5 C/G rs1360780) y otros “polimorfismos de riesgo” (A/T rs1360780). Es decir que los sujetos portadores de los polimorfismos protectores enfrentados a situaciones traumáticas infantiles son más resilientes, presentan menos riesgo de desarrollar depresión, estrés postraumático, y suicidio en la adultez, que los portadores de los polimorfismos de riesgo. Los autores concluyen que “se ha identificado un mecanismo molecular que media la interacción entre este gen y el medio ambiente a través de una modificación epigenética a largo plazo (18).

Dentro de la gran cantidad de polimorfismos estudiados, tomamos solamente dos de ejemplo de cómo pueden favorecer la resiliencia o ser “protectores”, el FKBP5 y el NR3C1 que junto con el gen del BDNF algunos autores los llaman los “genes del estrés”.

2) El Estrés y la Carga Alostática: el costo acumulado por la acomodación constante

El estrés es un proceso complejo, dinámico y recurrente, entre las demandas ambientales, los recursos sociales e individuales, tanto físicos como mentales, y la valoración del individuo acerca de relación entre las demandas y los recursos disponibles. La respuesta de estrés depende tanto de la percepción e interpretación de un evento, como de la evaluación de la propia habilidad para afrontarlo, del procesamiento cerebral de esos estímulos, y de la capacidad física de respuesta, desplegada por las señales aportadas por el eje HPA, la rama innata de la inmunidad, y la activación simpática.

La idea de que niveles acumulativos de estrés podrían tener efectos deletéreos en la salud y la longevidad data de trabajos tempranos en homeostasis, continúa con Selye y otros autores sobre las consecuencias patológicas de la excesiva activación fisiológica. Actualmente, el modelo de Alostasis y Carga alostática está siendo ampliamente empleado para medir los diferentes y sucesivos parámetros que el organismo se ve forzado a modificar para adaptarse a las diferentes situaciones, ya sean cambios físicos y/o psicosociales, y del medio ambiente. El estrés psicosocial crónico y la desregulación fisiológica consecuente son aceleradores del envejecimiento y de la trayectoria de enfermedad. Contamos con evidencias convincentes que estresores como estado socioeconómico bajo, soporte social disminuido, exposición temprana a abuso, relaciones conflictivas están asociados con un incremento del riesgo a enfermedades físicas, mental, e incremento de la mortalidad (19).

Alostasis un proceso dinámico cuya premisa básica es que la adaptación a las demandas cotidianas permanentemente cambiantes, requiere que el cuerpo con la coordinación central del cerebro, realice pequeños ajustes fisiológicos constantes ante una amplia variedad de estímulos. De esta forma, cambiando temporalmente sus rangos fisiológicos y reseteando los puntos de equilibrio de manera de adaptar el sistema ante las circunstancias enfrentadas otorga viabilidad al sistema. No obstante, si el estímulo y el reseteo alostático permanecen estables o continúan por períodos largos, o sea una exposición recurrente y prolongada a los desafíos y demandas ambientales genera una desregulación progresiva de diversos sistemas fisiológicos. Entonces sobreviene la "Carga Alostática", que es el desgaste y deterioro acumulado por la exposición a estresores psicosociales durante el curso de la vida que puede llevar a la disfunción operacional del sistema. Sería es el precio que paga el organismo por su esfuerzo adaptativo al cambio constante (20).

El modelo de Alostasis/Carga Alostática valora las desregulaciones fisiológicas que sobrevienen cuando el funcionamiento homeostático normal cambia a un rango anormal, despliega respuestas desadaptativas en los sistemas regulatorios que incluyen Eje Hipotálamo Pituitario Adrenal (HPA), Sistema Nervioso Simpático y Parasimpático, el Sistema Inmune, y otros sistemas intermedios como el Cardiovascular, Digestivo, Locomotor,

etc. Esta desregulación crónica confiere un riesgo fisiológico acumulativo para enfermedades y disfunción a través del daño de tejidos y órganos de los sistemas mayores.

Esta sería una especie de "vía o camino progresivo hacia la mala salud". Los circuitos comienzan exhibiendo un desbalance en los "mediadores alostáticos primarios" o cambios tempranos de la respuesta como son el cortisol, las catecolaminas y las citoquinas (CTQ) proinflamatorias. Luego aparecen los llamados Resultados Secundarios, que reflejan alteraciones biológicas subsiguientes generados por esta activación prolongada, como son el insomnio, fatiga, irritabilidad, el síndrome metabólico, etc. El estado final de la progresión de carga alostática son las consecuencias o resultados terciarios, donde la culminación de la desregulación fisiológica conduce a desordenes, enfermedades y muerte.

Los cambios cerebrales asociados con el estrés crónico y la CA no sólo aumentan la vulnerabilidad biológica, sino que también la psicológica, al alterar la capacidad para el procesamiento cognitivo de los estímulos. Esta alteración neurocognitiva puede favorecer la desregulación o sobre activación de los sistemas fisiológicos del organismo, pudiendo aumentar aún más la vulnerabilidad biológica. Los cambios como consecuencia de la capacidad plástica del ser humano en los diferentes niveles mencionados posibilitan modificaciones que pueden tender a estados de salud, pero también a estados de enfermedad. Los mediadores alostáticos biológicos nos permiten acercarnos a la identificación de posibles estados de salud o enfermedad, así como a posibles estados de transición entre éstos (21).

Resultados de investigaciones de la última década proporcionan evidencia que la CA capta los cambios fisiológicos que preceden a la aparición de la enfermedad clínica y representan un paso importante en el proceso de desarrollo de la enfermedad. Estos estudios han revelado que el análisis en conjunto de múltiples biomarcadores y ensayos psicométricos, arroja un índice de CA (ICA), que logra predecir el riesgo de enfermedad y muerte, y el estado de funcionamiento integral del organismo más eficientemente que el análisis de cada uno de los biomarcadores por separado. La utilidad de evaluar múltiples biomarcadores, particularmente los mediadores primarios, se vislumbra como una herramienta práctica y poderosa para mejorar las estrategias biomédicas diagnósticas y lograr así poder implementar estrategias terapéuticas tempranas para mejorar la calidad de vida y promover la longevidad. Midiendo las interacciones multisistémicas entre los mediadores primarios y sus efectos, en conjunto con biomarcadores relevantes sub-clínicamente, se puede lograr grandes avances biomédicos en la detección de individuos con elevado riesgo de culminar en estadios terciarios (22).

Teniendo en cuenta la bibliografía internacional y estudios anteriormente citados, podemos decir que contamos con suficiente y significativa evidencia para considerar que la determinación de la CA es una medida o indicador de riesgo preclínico, es decir, es un índice predictor temprano de enfermedad, tanto física como mental.

3) Activación de las vías neuroinmunes: la vía directa de las Somatizaciones

La pérdida del límite entre lo mental y lo biológico, o entre lo físico y lo psicológico se hace evidente en una serie de síntomas llamados precisamente somatizaciones o síntomas mente/cuerpo, como son el dolor, la fatiga, el ánimo deprimido, el insomnio, la anhedonia, la irritabilidad, la anorexia, la disminución del interés social y sexual, que acompañan casi siempre a la inflamación y activación de las citoquinas inflamatorias ante la presencia de un estímulo inmune; para el objetivo de este trabajo es importante considerar, que sucede frecuentemente que en ciertas circunstancias se activan estas vías y surgen los síntomas sin la presencia de ese estímulo inmune.

Estos síntomas pueden acompañar a las muchas enfermedades complejas y muy prevalentes, en las cuales participa de manera central la inflamación, como el cáncer, la obesidad, la artritis reumatoidea, la depresión, la enfermedad coronaria, y otras. Además, fácilmente se puede apreciar que esos síntomas y estados constituyen el "core" sintomático de las enfermedades para las que no se cuenta con una patogénesis orgánica conocida, denominadas por ello "funcionales", de los estados llamados "síntomas somáticos sin explicación médica", y del Trastorno por Síntomas Somáticos (23, 24).

Han existido y existen diversos enfoques que intentan comprender el origen y los mecanismos de estos extraños síntomas somáticos. Abarcan un amplio rango de modelos explicativos psicológicos, desde el psicoanálisis, la medicina psicosomática, y cognitivo-conductuales, hasta modelos más biológicos, que incluyen los neurocientíficos actuales.

Los modelos psicológicos han enfatizado en la idea de "somatización". El concepto de somatización tiene una larga historia en la medicina psicosomática, que considera básicamente a los síntomas corporales como marcadores indirectos de angustia producida por conflictos psicológicos o enfermedades mentales directamente; frente a un conflicto, el psiquismo emplea una especie de "descompresión" mediante el cuerpo. La mente evita el sufrimiento psíquico transfiriendo el conflicto al cuerpo. Otros autores consideran que es una forma de expresar emociones que no pueden verbalizarse o expresarse de otro modo.

Curiosamente, el concepto de somatización a menudo es rechazado por los pacientes que sufren de síntomas somáticos, porque asocian la somatización, como algo que no tiene una "base orgánica", no es real, o está "en la cabeza" del sujeto. Esto queda asociada a la idea de la "psicogénesis" que caracterizó la primera fase del desarrollo de la medicina psicosomática (1930-1960) y dio lugar al concepto de que ciertas enfermedades físicas eran causada por factores psicológicos. A pesar de ser un concepto muy criticado y obsoleto, la psicogénesis ejerció un efecto considerable que aún perdura. Muchas veces, las personas que presentan un malestar físico reiterado sin causa orgánica aparente, se rehúsan a la idea porque se asocia este antiguo concepto.

Desde hace más de 20 años la psiconeuroinmunología estudia las interacciones entre el sistema nervioso central y el sistema inmunológico. El campo ha hecho grandes avances en la comprensión de cómo las funciones cerebrales pueden modular la actividad del sistema inmunológico, y fundamentalmente, el descubrimiento de que los mediadores -citoquinas- del sistema inmunológico ejercen profundas influencias en el cerebro; el sistema inmunológico humano comunica los diferentes estados inmunológicos e inflamatorios al cerebro permanentemente a través de diferentes vías (24).

Las citoquinas son un conjunto de proteínas de pequeño peso molecular sintetizadas por las células del sistema inmune en respuesta a diferentes estímulos, encargadas de la comunicación y en las interacciones que establecen las células del sistema inmune entre sí y con otras células. Tienen una función inmunorreguladora clave, dado que dirigen la respuesta inmune innata y la específica, intervienen en la inflamación y en la hematopoyesis, y para ello activan a macrófagos, eosinófilos, células NK y neutrófilos. Pueden actuar tanto en forma local como en forma sistémica; ejercen su acción uniéndose a receptores específicos en la superficie de las células en las cuales tienen que actuar. Su acción se detiene -tanto- cuando cesa el estímulo, por la acción del cortisol, de mecanismos autorregulatorios del sistema inmune, o por mecanismos externos como la utilización de corticoides, otras drogas inmuno-supresoras o antiinflamatorias.

Las citoquinas proinflamatorias producidas por células del sistema inmunitario innato en respuesta a agentes patógenos, y a señales de peligro endógenas, actúan sobre el sistema nervioso central a través de vías aferentes y humorales para desencadenar la activación de un sistema de citoquinas cerebrales que organiza la respuesta a la enfermedad en sus componentes subjetivos, conductuales, fisiológicos, y metabólicos. Esto se denomina "neuroinflamación".

Una vez dentro del cerebro, la información producida por el sistema de citoquinas cerebrales activado, también actúan como neurotransmisores y neuroreguladores, estimula varias áreas cerebrales, e inducen a las células gliales a producir y liberar citoquinas como la interleuquina 1 (IL-1), la IL-6, y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), siendo las más estudiada la IL-1. Este sistema es el llamado "Sistema de citoquinas cerebral".

El organismo reacciona con respuestas integrales, que incluyen reacciones físicas y mentales, generalmente con una señal coordinadora única, y con el cerebro como el órgano coordinador central. La respuesta defensiva y adaptativa consiste en una respuesta corporal, que consiste en la respuesta febril, la respuesta inflamatoria, y la respuesta metabólica, y una respuesta conductual y emocional, la conducta de enfermedad. Se denomina así a un patrón estereotipado de respuesta conductual y emocional llamado Conducta o Comportamiento de Enfermedad, o estado de malestar general (SB - "Sickness Behavior"). Se manifiesta clínicamente con una serie de síntomas como dolor o hiperalgesia, fatiga, anorexia, disminución del interés social y sexual, anhedonia, áni-

mo depresivo. El objetivo biológico central de esta respuesta conductual es optimizar la defensa del organismo para contrarrestar la infección, y el potencial daño; por ejemplo, la fatiga motiva el descanso, por lo tanto, reduce la tensión corporal y el consumo de energía, o el aislamiento social disminuye el riesgo de infección adicional, y en conjunto la función es optimizar la respuesta frente a la infección u otro tipo de daño. No es una respuesta pasiva, una desaparición temporaria de actividades usuales del huésped, sino que esta representación cerebral de la activación inmune periférica resea las prioridades del organismo para capacitar al sujeto en riesgo a enfrentarse de una manera más eficiente. Las CTQ proinflamatorias producidas por cel. inmunes innatas activadas sirven como señales sensores que son reconocidas e interpretadas por el cerebro (25).

Este repertorio conductual se activa ante una gama muy amplia de estados infecciosos, inflamatorios, de daño corporal, y hasta de estrés físico y psicosocial, lo que sugiere que puede ser una reacción fisiológica y motivacional general coordinada para la protección de la integridad del cuerpo. Dantzer postula esto como el Modelo "motivacional" de la *Sickness Behavior*; así como el miedo tiene propiedades motivacionales que organiza el funcionamiento del organismo a tres niveles subjetivo, conductual, y visceral para afrontar la amenaza; es un estado emocional activo que se despliega para optimizar los recursos para enfrentar la amenaza. Lo mismo sucede con la conducta de enfermedad, un estado motivacional para enfrentar otro tipo de amenazas, en este caso amenazas de enfermedad. Hoy en día existe suficiente evidencia disponible para aceptar el concepto que el cerebro reconoce a las Citoquinas como moléculas que señalan enfermedad.

Es muy importante considerar que esta reacción constituye el "componente subjetivo" de la enfermedad, que explica por qué "uno se siente enfermo" y se "comporta como enfermo", de una manera específica cuando se está enfermo. No obstante, queda muy claro que a veces, en algunas situaciones particulares esta respuesta se activa cuando no existe una enfermedad, es decir, se siente enfermo, tiene síntomas y actitud de enfermedad pero no hay una enfermedad.

Por lo tanto, esta activación por diferentes razones, puede dejar de ser adaptativa, y volverse una respuesta prolongada, desadaptativa, y cuando esto sucede se producen consecuencias importantes. Como el miedo o el dolor puede devenir anormal o patológica. Se puede transformar en patológica en varias condiciones, cuando las CTQ proinflamatorias pueden ser producidas en cantidades mayores que lo normal y por más tiempo; cuando las moléculas regulatorias que frenan la activación de los componentes moleculares y celulares de la respuesta fallan; cuando los circuitos neuronales que son los encargados o los mediadores neurales y organizan la SB devienen hiper-sensibilizados; cuando ocurre fuera de contexto en ausencia de estímulos inflamatorios o cuando es de una intensidad o duración exagerada. O sea, la activación del sistema inmunológico innato, resulta en una SB más intensa, que

persiste en ausencia de estímulos inmunes o cuando ya se resolvió el episodio patológico.

La principal implicación clínica de este fenómeno es que el sujeto va a sentir muchos de los síntomas de enfermedad, dolor, fatiga, ánimo deprimido, aislamiento, anhedonia, pero sin enfermedad; estos síntomas representan la expresión del sistema de citoquinas cerebrales activado en caso sin estímulo infeccioso o patológico. Esto sería los bases neuroinmunes de las somatizaciones (24).

Actualmente contamos con evidencia acerca de la existencia de un proceso de "sensibilización" cruzada entre la activación del sistema de estrés y la activación del sistema de citoquinas cerebrales. Esta sensibilización cruzada consiste en que, frente a situaciones de activación de la respuesta de estrés repetida, la respuesta de citoquinas es más rápida e intensa; recíprocamente, episodios repetidos de activación de la respuesta inmune se genera una activación más rápida e intensa del eje HPA; este estado de hipersensibilidad cruzada continua por varias semanas post exposición al evento estresante. Esta sensibilización cruzada produce varias consecuencias, entre ellas, el incremento de los síntomas de la SB; las citoquinas sensibilizadas amplifican las somatizaciones.

Por lo tanto, parecería que esta relación entre el estrés y la activación prolongada del sistema de citoquinas cerebrales probablemente juega un papel importante en la fisiopatología de los síntomas somáticos; gracias a esta sensibilización ante el estrés, se activan de manera desadaptativa el sistema de citoquinas cerebrales y periféricas, con su cuadro sintomatológico típico, generando esos síntomas somáticos o mente cuerpo.

En conclusión, es cada vez más claro que la activación prolongada del sistema de citoquinas cerebrales, y del sistema inflamatorio innato, induce un repertorio de síntomas clínicos llamado conducta de enfermedad similares a los que encontramos en los pacientes con trastornos somáticos; este estado conductual surge ante la activación prolongada o patológica de estas vías neuroinmunes, se sensibiliza frente a situaciones de estrés, y puede activarse ante estímulos no habituales, e inocuos. Este mecanismo surge como un mecanismo PINE plausible en las personas con síntomas somáticos y somatizaciones.

4) El cuerpo se "mete" en el cerebro, la mente, y la conciencia. Interocepción. Donde se juntan el cerebro, el cuerpo, y la conciencia

"Gracias al cerebro, el cuerpo se convierte en un tema natural de la Conciencia".

A. Damasio.

Clásicamente, se definía la interocepción como la percepción del estado o la condición fisiológica, específicamente de las vísceras; más adelante, se completa como la percepción de las sensaciones corporales internas, o la codificación y representación de las señales corporales que informan sobre el estado fisiológico del cuerpo. Estímulos que parten del interior de nuestro cuerpo, de nuestras vísceras, son captados por receptores especiales,

y enviados al cerebro. En contraste, se denomina exterocepción a la captación de estímulos del mundo exterior por nuestros sentidos visión, oído, gusto, tacto, olfato. Actualmente (26), redefine como el “sentido y percepción de la condición fisiológica del cuerpo entero”. Es decir, la capacidad de percibir e integrar señales fisiológicas originadas dentro del cuerpo. Estrechamente relacionada con el Sistema neuroendócrino, autonómico e inmune y es un componente clave en la generación de estado afectivos y representaciones del *self*.

Interocepción es un término genérico que abarca un proceso que incluye, 1) la señalización aferente (cuerpo/cerebro) a través de distintas vías neurales, humorales, inmunológicas, y endócrinas, es decir PINE; 2) la codificación, representación, e integración cerebral de esta información concerniente al estado interno del cuerpo; 3) la integración e influencia de dicha información con otras percepciones, cogniciones, recuerdos, y conductas; y 4) la vivencia subjetiva de estas representaciones como sensaciones corporales, emociones, y sentimientos. Solo una pequeña parte de las fluctuaciones o cambios viscerales y corporales se hacen conscientes, la punta visible del iceberg; la mayoría de las señales viscerales que dan forma al comportamiento, la cognición y, posiblemente, la emoción pasa desapercibidas o inconscientes. En este sentido, Hugo D. Critchley y Neil A. Harrison (27) nos dicen en varios interesantes trabajos, que el estado interno del cuerpo es el motivo principal en nuestro deseo de caminar en la sombra en un día cálido de verano, o que inhibe el deseo de comer, o disminuye nuestro deseo de socializar cuando nos sentimos decaídos. Los estados viscerales internos impulsan conductas motivadas complejas a través de respuestas cognitivas y afectivas, como excitación, memoria y estado de ánimo. La comunicación de las vísceras al cerebro es continua, intensa, bidireccional, y profunda, que influye en el bienestar físico y mental.

La interocepción también es la base del sentido consciente y unitario del “sí mismo” (“conciencia de sí”, o “sentimiento de uno mismo”) que se mantiene en el tiempo y el espacio, y que genera una idea de “continuidad” de uno a lo largo de la vida; es decir, la continuidad del sí mismo (soy el mismo de ayer y del pasado). En resumen, la Interocepción, es la capacidad de leer e interpretar las sensaciones que surgen desde nuestro propio cuerpo; la percepción de información visceral que llega desde el cuerpo; y esta información es la base de “cómo me siento” o “como estoy”. Es decir, sensaciones corporales que se transforman en sentimientos (26).

Los mecanismos interoceptivos intervienen y aseguran salud a través de la coordinación cerebral de los reflejos homeostáticos y las respuestas alostáticas, o sea que la regulación interna eficiente requiere de la integración entre los sistemas y, en última instancia, a nivel de todo el organismo a través de la red PINE. Las vías interoceptivas transmiten información esencial para el mantenimiento del funcionamiento óptimo a través de respuestas del sistema nervioso autónomo, del sistema

neuroendócrino, del sistema inmune, activando emociones adecuadas, y generando conductas efectivas.

La información interoceptiva es transmitida por los nervios craneales y espinales y por las sustancias químicas transportadas en la sangre hacia las estructuras especializadas del cerebro. Esta información consiste en diferentes clases de señales hormonales, inmunológicas, metabólicas, térmicas, nociceptivas y visceromotoras. Estos parámetros se codifican a través de un conjunto de regiones cerebrales de una manera que permite la interacción dinámica y la integración con expresiones descendentes (de arriba hacia abajo) de expectativas perceptivas y control volitivo de la acción.

Esta información interoceptiva, que llega desde cada área del cuerpo, trayendo novedades pertinentes al grado de contracción de los músculos, de los vasos sanguíneos, del flujo de sangre, de la temperatura, del dolor, si existe algún daño en los tejidos, en el nivel de oxígeno, etc., es recopilada en la médula espinal. Desde aquí neuronas secundarias ascienden, se conectan y descargan en los centros homeostáticos del tronco cerebral, estos centros intervendrían en la constitución del mapa interoceptivo en el cerebro. En el tronco cerebral se controlan varias funciones corporales como la respiración, el ritmo cardíaco, la presión arterial, el vómito, la localización del sonido, etc. Estos centros son fundamentales en el mantenimiento de la vida, entre los más importantes, se encuentran el núcleo del tracto solitario, el núcleo parabraquial, la sustancia gris periacueductal, la formación reticular. El tronco del encéfalo y la parte inferior del cerebro es la zona obligada de intercambio de información entre la zona anterior y “altas” del cerebro, la médula, y los nervios que van y vienen de la periferia, como el nervio vago (27, 28, 29).

La autopista central, el Nervio Vago transporta información originada en las vísceras hacia el Núcleo del Tracto Solitario, que luego se conecta con el núcleo Parabraquial, la Sustancia Gris Periacueductal. Existe una “conversación cruzada”, bidireccional entre la Lámina I y la Vía del Vago, lo cual permite la formación de mapas integrados del estado corporal. Estos centros están íntimamente interconectados y proyectan a la corteza en gran parte a través del tálamo. Cada una de estas estructuras se conecta directamente hacia la Ínsula, a través del Tálamo. Finalmente, la información se descarga en la ínsula posterior que luego “viaja” hacia adelante, a la ínsula anterior, donde se integra y complementa con la información aportada por otras áreas corticales. Aquí es donde verdaderamente se juntan el cuerpo, el cerebro, y la conciencia (28).

Concluyendo, podemos decir que la percepción de los procesos corporales involucra tres etapas consecutivas. Señales aferentes neurales desde el cuerpo, órganos y vísceras. La dirección de la atención hacia las sensaciones corporales, o focalización, o saliencia. Y la evaluación de estas señales y su integración en el procesamiento psicológico (29).

Las vías interoceptivas transmiten información esencial para el mantenimiento de la homeostasis óptima

a través de respuestas autonómicas, neuroendócrinas, emocionales y conductuales. El proceso interoceptivo tiene un rol fundamental de la regulación motivacional de la conducta y la cognición. La progresiva meta-representación de la condición fisiológica del cuerpo de posterior a la ínsula anterior permite una integración de las entradas aferentes homeostáticos con información de otras regiones límbicas implicadas en la motivación y las emociones y de la corteza prefrontal involucrada en planificación. La percepción y el *feedback* de señales interoceptivos aspecto esencial en muchas teorías de la emoción, la mente, y la conciencia.

En resumen, la interocepción es un ejemplo evidente del intenso, fluido, y esencial intercambio entre el cuerpo, el cerebro, la mente, y la conciencia necesaria para el mantenimiento de la homeostasis, de la función mental y corporal adecuada. Por lo tanto, es necesario considerarla como un mecanismo central para la MP actual.

Conclusiones

El objetivo de este trabajo fue describir cuatro concepciones imprescindibles para entender el intercambio mente/cerebro/cuerpo, y por lo tanto considerarlos como las bases fisiopatológicas de una concepción actualizada de la Medicina Psicosomática. Serían aportes imprescindibles a tener en cuenta hoy en día para lograr una comprensión adecuada de la participación de los aspectos ambientales y mentales, psicosociales, en la ecuación salud-enfermedad.

En primer lugar, vimos como el estrés en los primeros años de la vida o adversidad temprana, a través de modificaciones epigenéticas induce cambios neurobiológicos estables y a largo plazo en la respuesta de estrés que va a generar una vulnerabilidad a la enfermedad; mecanismo plausible para demostrar como “el ambiente se encarna o se mete bajo la piel”.

En segundo lugar, describimos el estrés y la carga alostática como el costo que sobreviene en el organismo por la necesidad de adaptación a un ambiente constantemente cambiante; el desgaste y el deterioro acumulado por la necesidad de ajuste permanente. La desviación acumulada de los sistemas regulatorios fisiológicos se postula como uno de los mecanismos predictores tempranos de enfermedad.

En tercer lugar, dentro de esos circuitos fisiológicos desregulados, se encuentra el sistema inmune y la neuroinflamación, que describimos como una de las vías mediatizadoras de las somatizaciones. Cuando la respuesta inmune se activa sin su estímulo inmune natural o se sensibiliza por el estrés repetido, se vuelve desadaptativa, Esta desadaptación incluye la respuesta conductual o “Sickness Behavior”, que es la experiencia subjetiva de enfermedad.

Finalmente, describimos el proceso de interocepción, mecanismo de comunicación “on-line” por excelencia mediante el cual cerebro toma nota del estado de las vísceras y el interior del cuerpo; o sea, el cuerpo se mete no solo en el cerebro, sino en la mente y la conciencia, es decir es la base de nuestros sentimientos conscientes. ■

Referencias bibliográficas

1. Fava G et al. Current Psychosomatic Practice. *Psychother Psychosom* 2017;86:13-30.
2. Nemeroff CH. Psychoneuroimmunoendocrinology: the biological basis of mind-body physiology and pathophysiology. *Depression and Anxiety* 30:285-287 (2013).
3. Bonet J. *PINE Cuerpo, Cerebro, y Emociones*. Penguin Random House Ed. 2013, Buenos Aires.
4. Pariante C. Psychoneuroimmunology or Immunopsychiatry? *Lancet Psychiatry*. 2015 March; 2(3): 197-199.
5. Bock J, Rether K, Gröger N, Xie L, Braun K. Perinatal programming of emotional brain circuits: an integrative view from systems to molecules. *Frontiers in Neuroscience Systems Biology* February 2014, Volume 8.
6. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986 May;1(8489):1077-81.
7. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *Jour Int Med* 2007; 261: 412-17.
8. Heim C, Plotsky P, Nemeroff CB. Importance of Studying the Contributions of Early Adverse Experience to Neurobiological Findings in Depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29, 641-648.
9. Heim C, Nemeroff CB, et al. Pituitary-Adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual and Physical Abuse in Childhood. *JAMA*, August 2, 2000-Vol 284, No. 5.
10. Cottrell E, Seckl J. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, Sept 2009, vol 3, Art 19.
11. Feinberg A. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nat*, vol. 447, May 2007.
12. Weaver IC, Meaney MJ, Szyf M. Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *PNAS*, February 28, 2006, vol. 103, no. 9.
13. Liu Dong, Diorio J. Maternal Care, Hippocampal Glucocorticoid Receptors, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress. *Science* 277, 1659 (1997).
14. Drake A, Tang JI, Nyirenda MJ. Mechanisms underlying the role of glucocorticoids in the early life programming of adult disease. *Clinical Science* 2007; 113, 219-232.
15. Hochberg Z, Feil R et al. Developmental Plasticity, and Epigenetic Programming. *Endocrine Reviews*, April 2011, 32(2):159-224.

16. Turecki G, et al. The Epigenetics of Suicide: Explaining the Biological Effects of Early Life Environmental Adversity. *Arch of Suic Res* 2010 14:4,1. 291-310.
17. McGowan P, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009 March; 12(3): 342–348.
18. Klengel T Binder R et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions. *Nature Neurosc*, Vol 16, 1, 2013.
19. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):367-81.
20. McEwen BS. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Neurobiology of Stress* 1 (2015).
21. McEwen BS. In pursuit of resilience: stress, epigenetics, and brain plasticity. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Jun;1373(1):56-64.
22. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Sep;35(1):2-16.
23. Dantzer R. Identification and Treatment of Symptoms Associated with Inflammation in Medically Ill Patients. *Psychoneuroendocrinology* 2008.
24. Dantzer R. A Biological Substrate for Somatoform Disorders: Importance of Pathophysiology. *Psychosom Med*. 2007, December; 69(9): 850–854.
25. Dantzer R. Psychoneuroimmune Phenomena: Neuroimmune Interactions Pfaff DW (ed.), *Neuroscience in the 21st Century*, Springer Media, Jan 2016.
26. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Aug;3(8):655-66.
27. Critchley H, Harrison N. Visceral Influences on Brain and Behavior. *Neuron* 77, February 20, 2013.
28. Damasio A y Carvalho GB. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. *Nat Rew Neurs* Vol 14, Feb 2013.
29. Quadt L, Critchley H. The neurobiology of Interoception in health and disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 1428 (2018) 112–128.