

Estrés postraumático y depresión en respuesta a un desastre natural y su influencia sobre algunos parámetros inmunológicos.

(Post-traumatic stress disorder and depression in response to a natural disaster and their influence on immunological parameters.)

FUENTE: PSIQUIATRIA.COM. 2004;8(2)

Pablo Canelones¹; Marisol Pocino¹; Marisol De Macedo¹; Maira Cabrera²; Carlos Villarino¹; Guillermo Teran-Angel²; Marianela Castés¹.

¹ Laboratorio de Psiconeuroinmunología

² Laboratorio de Inmunoparasitología

Instituto de Biomedicina, Cátedra de Inmunología, Escuela "J.M Vargas", Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas, Venezuela

E-mail: psican@telcel.net.ve

PALABRAS CLAVE: Estrés Postraumático, Depresión, Inmunidad, Desastre natural.

KEYWORDS: Post-traumatic Stress, Depresión, Immunity, Natural Disaster.)

Resumen

Objetivos: Investigar la incidencia de Estrés Postraumático (EPT) y Depresión (DEP) en sobrevivientes del Deslave ocurrido el año 1999 en el Estado Vargas, Venezuela; así como modificaciones en su respuesta inmune.

Métodos: Se estudiaron 95 personas (88 mujeres y 7 hombres, edad: 43,3±12,1 años), diagnosticando EPT y DEP mediante la aplicación de la Escala Diagnóstica de EPT, diseñada por Foa,E.B. (1993) y el Inventario de Depresión de Beck. Además, se estudió la inmunidad local y la activación de linfocitos, midiendo niveles de Inmunoglobulina A secretora (IgAs) en saliva, y niveles de linfoproliferación frente a los mitógenos PHA, Con A y PWM, mediante técnicas de ELISA y transformación linfoblástica.

Resultados: Se diagnosticaron 44(46%) personas con EPT y 51(53,7%) sin EPT, de estas 11(11,6%) solo tenían EPT y 33(34,7%) tenían EPT+DEP, 16(16,84%) solo tenían DEP y 35(36,8%) eran asintomáticos para estas variables. Se observó mayor incidencia de DEP leve (DEPL) o DEP moderada/severa (DEPM/S) en el grupo con EPT que sin EPT (17,9% vs 10,5% y 16,8% vs 6,3%). Los niveles de IgAs fueron significativamente mayores en personas con EPT+DEP que con solo EPT. Las personas con EPT+DEPM/S mostraron niveles de IgAs y respuestas linfoproliferativas a PHA y ConA mayores que los DEPM/S sin EPT. Las respuestas linfoproliferativas a PWM fueron mayores en personas con EPT+DEPM/S que en aquellas con solo EPT.

Conclusión: El EPT se asoció con mayor DEP conjuntamente con modificaciones inmunológicas.

Introducción

La vivencia de un desastre natural determina en las personas, la percepción de amenazas a su integridad física y a sus bienes materiales, lo cual representa una situación altamente estresante, que si se vuelve crónica o aumenta en intensidad, puede desencadenar en aquellos individuos susceptibles, el trastorno de Estrés Postraumático (EPT), con la consecuente alteración de la homeostasis corporal, que incluye alteraciones de la respuesta inmune, tal como ha sido demostrado en trabajos previos (Rev. en Delahanty y col, 2001), y sustenta los postulados de la Psiconeuroinmunología que propone que los factores psicosociales, que incluyen al estrés y a la depresión, así como factores de personalidad, a través de la comunicación bi-direccional existente entre los sistemas neuroendocrino e inmunitario van a conducir a modificaciones de la respuesta inmunitaria lo cual incide en la salud y puede conducir a enfermedad (Ader , 1981).

A pesar que el número de desastres naturales varía en tiempo y lugar, en las últimas décadas ha habido una tendencia al aumento de su frecuencia a nivel mundial, producto de los cambios en el medio ambiente, causados entre otras cosas por los modelos de desarrollo, las guerras, etc. Para el período 1967-2000, aproximadamente 3 millones y medio de personas fueron víctimas de algún tipo de desastre natural, siendo los más frecuentes las inundaciones con un 17,5%, que junto con las tormentas representan el 28% del total de los desastres naturales (Beristain, 2000)

En Venezuela, durante diciembre del año 1999 cayeron una intensas lluvias, principalmente en las zonas

montañosas del norte del país, lindantes con el Mar Caribe, que determinaron inundaciones y deslizamientos de tierra que impactaron seriamente al Estado Vargas. Entre las consecuencias del Deslave caben destacarse: 15-20 mil víctimas fatales; 80 mil damnificados de los cuales el 75% fueron niños, adolescentes y mujeres; 5 mil viviendas totalmente destruidas y 25 mil viviendas seriamente afectadas; toda la red hospitalaria así como la viabilidad fue muy afectada (UNICEF, 2000). Estos reportes ponen en evidencia la gran magnitud del desastre en el Estado Vargas y sus lamentables consecuencias en el orden social y económico. Sin embargo, no existen reportes que describan el impacto de este suceso, en el orden psicológico y en el inmunológico, en las personas que sobrevivieron a este deslave. Las personas afectadas por un desastre natural como el que ocurrió en el Estado Vargas en el año 1999, tienen alta probabilidad de presentar problemas psicosociales y ambientales contemplados en el eje IV de la evaluación multiaxial del "Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales" de la "American Psychiatric Association" (DSM-IV, 1994), que pueden incluir: los relativos al grupo primario de apoyo, al ambiente social, a la enseñanza, laborales, de vivienda, económicos, de acceso a servicios de asistencia sanitaria, de interacción con el sistema legal y el crimen, exposición a desastres, entre otros, lo que puede generar altos niveles de estrés con el consiguiente aumento de la activación fisiológica ("arousal") y en consecuencia la vulnerabilidad necesaria para la presentación de múltiples dificultades en la esfera psíquica, tales como los desordenes emocionales entre ellos, el trastorno por estrés postraumático y la depresión, así como enfermedades físicas asociadas a estos, que van desde las consecuencias directas del desastre hasta cualquier enfermedad sistémica como consecuencia de la alteración del sistema inmunológico. Dichas alteraciones pueden permanecer por un período de hasta dos años después de la ocurrencia del evento estresante y se han relacionado con la activación fisiológica del estrés en forma crónica que es capaz de modular el aumento o disminución de diferentes patologías orgánicas, entre ellas, los problemas cardiovasculares, digestivos, autoinmunes, etc. (Bloom, 1982; Rook, 1987; Hobfoll y Walfish, 1984; Joy y Fukada, 1997; Llabre y Hadi, 1997; Ely, 1995).

En el presente trabajo nos propusimos estudiar los efectos de la vivencia de este desastre natural en la incidencia de EPT y depresión (DEP) en esta población, además de determinar las posibles modificaciones en la función inmune, estudiando para ello dos parámetros inmunológicos: la proliferación de linfocitos en respuesta a activadores policlonales como son los mitógenos y que es índice de la activación de los linfocitos, y los niveles de inmunoglobulina A secretora (IgAs) en saliva, que es un índice de la inmunidad local (como es la inmunidad de mucosas). Todo esto, con el fin de obtener información sobre la distribución de las variables psicológicas EPT y depresión en los sobrevivientes del deslave y su posible comorbilidad, además de la repercusión de la presencia de EPT y/o DEP sobre el sistema inmune y sus posibles consecuencias en términos de aumento de la morbilidad que podemos esperar en una población sometida directa o indirectamente a un desastre natural, ya que la respuesta inmune de esas personas puede estar alterada como consecuencia de la tragedia, tal como ha sido reportado en el caso de otros desastres naturales como el terremoto de Los Angeles en 1994 (Solomon y col. 1997) y el huracán Andrew en 1995 (Ironson y col, 1997), en los cuales se demostró disminución de algunas subpoblaciones de linfocitos y una disminución de la proliferación a mitógenos.

Materiales y métodos

Población estudiada: El estudio se realizó con 95 personas provenientes del Estado Vargas, que estuvieron presentes en la localidad en el momento del desastre natural, y que no habían recibido ningún tipo de atención psicológica después de ocurrido el mismo. La muestra estuvo integrada por 88 mujeres y 7 hombres, con una edad promedio de $43,3 \pm 12,1$ años, sin enfermedad asociada al estrés postraumático como traumatismo craneo-encefálico o mutilaciones corporales, a los que se les realizó un cuestionario clínico para asegurar la ausencia de antecedentes de trastorno psiquiátrico previo al evento estresante. Estos individuos fueron seleccionados para el estudio según se describe en el aparte inferior.

Procedimiento para seleccionar la muestra poblacional a estudiar: Para constituir los grupos Con EPT o Sin EPT, se evaluaron aproximadamente 266 personas, con el fin de determinar quienes tenían estrés postraumático y quienes no. Aquellas que cumplieron con el criterio de EPT y desearon participar en el proyecto, se asignaron al Grupo Experimental Con EPT, mientras que aquellos que no cumplieron con el criterio de EPT, y desearon participar en el estudio, fueron asignados al grupo Control Sin EPT. Ambos grupos tuvieron variables demográficas tales como: edad, sexo (Ver Tabla 1, en aparte Resultados) y grado de instrucción similares.

Criterios de inclusión en el grupo Con EPT.

1.-Presentar sintomatología compatible con la descrita para el estrés postraumático en el DSM-IV (1994). La cuarta edición del "Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales" (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría dice:

..." La característica esencial del estrés postraumático es la aparición de síntomas característicos que siguen a la

exposición a un acontecimiento estresante y extremadamente traumático, y donde el individuo se ve envuelto en hechos que representan un peligro real para su vida o cualquier otra amenaza para su integridad física; el individuo es testimonio de un acontecimiento donde se producen muertes, heridos, o existe una amenaza para la vida de otras personas; o bien el individuo conoce a través de un familiar o cualquier otra persona cercana acontecimientos que implican muertes inesperadas o violentas, daños serio o peligro de muerte o heridas graves (criterio A1). La respuesta del sujeto a este acontecimiento debe incluir temor, desesperanza y horrores intensos (o en niños, un comportamiento desestructurado o agitado) (Criterio A2). El cuadro sintomático característico secundario a la exposición al intenso trauma debe incluir la presencia de re-experimentación persistente del acontecimiento traumático (criterio B), de evitación persistente de los estímulos asociados a él y embotamiento de la capacidad de respuesta del individuo (Criterio C), y de síntomas persistentes de activación (arousal) (Criterio D). El cuadro sintomático completo debe estar presente más de un mes (Criterio E) y provoca un malestar clínicamente significativo o deterioro social o de otras áreas importantes de la actividad del individuo (Criterio F)”....(DSM-IV, 1994).

Los criterios para el diagnóstico de estrés post-traumático de acuerdo al DSM-IV son los siguientes:

A. La persona ha estado expuesta a un acontecimiento traumático en el que han existido (1) y (2) :

- (1) La persona ha experimentado, presenciado o le han explicado uno (o más) acontecimientos caracterizados por muertes o amenazas para su integridad física o la de los demás.
- (2) La persona ha respondido con un temor, una desesperanza o un horror intensos.

B. El acontecimiento traumático es re-experimentado persistentemente a través de una (o más) de las siguientes formas:

- (1) Recuerdos del acontecimiento, recurrentes e intrusos que provocan malestar y en los que se incluyen imágenes, pensamientos y percepciones.
- (2) Sueños de carácter recurrente sobre el acontecimiento, que producen malestar.
- (3) El individuo actúa o tiene la sensación de que el acontecimiento traumático está ocurriendo (se incluye la sensación de estar reviviendo la experiencia, ilusiones, alucinaciones y episodios disociativos de flashback , incluso los que aparecen al despertarse o al intoxicarse).
- (4) Malestar psicológico intenso al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan un aspecto del acontecimiento traumático.

C. Evitación persistente de estímulos asociados al trauma y embotamiento de la reactividad general del individuo (ausentes antes del trauma), tal y como indican tres (o más) de los siguientes síntomas:

- (1) Esfuerzos para evitar pensamientos, sentimientos o conversaciones sobre el suceso traumático.
- (2) Esfuerzos para evitar actividades, lugares o personas que motivan recuerdos.
- (3) Incapacidad para recordar aspectos importantes del trauma.
- (4) Reducción acusada del interés o la participación en actividades significativas.
- (5) Sensación de desapego o enajenación frente a los demás.
- (6) Restricción de la vida afectiva (p.ej., incapacidad para tener sentimientos, amor).
- (7) Sensación de un futuro desolador (p.ej., no esperar obtener un empleo, casarse, formar una familia o, en definitiva, llevar una vida normal).

D. Síntomas persistentes de aumento de la activación (arousal) (ausente antes del trauma), tal como indican dos (o más) de los siguientes síntomas:

- (1) Dificultad para conciliar o mantener el sueño.
- (2) Irritabilidad o ataques de ira.
- (3) Dificultades para concentrarse.
- (4) Hipervigilancia.
- (5) Respuestas exageradas de sobresalto.

E. Estas alteraciones (síntomas de los criterios B, C y D) se prolongan más de 1 mes.

F. Estas alteraciones provocan malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

El manual clasificador sugiere especificar si es agudo, cuando los síntomas duran menos de tres meses y si es crónico cuando los síntomas duran más de tres meses. De igual manera si es de inicio demorado: entre el acontecimiento traumático y el inicio de los síntomas han pasado como mínimo 6 meses. El trastorno por estrés postraumático puede ser de aparición más tardía, la literatura señala que incluso años después del acontecimiento

traumático puede aparecer el trastorno y se ha descrito la aparición de síntomas relacionados con la fecha aniversaria del acontecimiento. Por los criterios diagnósticos señalados, en el presente trabajo estudiamos personas que presentan estrés postraumático de tipo crónico ya que los estudios se realizaron a lo largo del año 2002 y parte del 2003.

2.- Las personas debían presentar los síntomas persistentes por más de tres meses después del desastre natural.

3.- Las personas no debían tener antecedentes de trastornos psiquiátricos, ni un diagnóstico asociado al de estrés postraumático.

4.- Además de la evaluación clínica para poder diagnosticar el trastorno se utilizaron métodos de medición de la depresión para confirmar la presencia de esta variable.

Evaluación de los parámetros psicológicos estudiados

Las características psicológicas de las personas seleccionadas se evaluaron mediante los siguientes instrumentos:

Evaluación de la presencia de estrés postraumático: Se utilizó la Escala Diagnóstica de Estrés Postraumático (PDS del inglés PTSD Diagnostic Scale) (Foa, 1995), para las mediciones de la severidad del EPT, en aquellas personas que cumplían los criterios descritos en la 4ª Edición del DSM-IV. Foa y col. en 1993 desarrollaron un instrumento para el diagnóstico del EPT, basado en el DSM-IV, el cual ha sido ampliamente validado en mujeres con EPT y comparado con otros instrumentos que se han utilizado para tal fin (Foa, 1997; Zoellner y col, 2000). Se utilizó tanto la entrevista como el autoreporte.

Evaluación de la presencia de depresión: Se utilizó el Inventario de Depresión de Beck (Beck's Depression Inventory) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961), el cual ha sido ampliamente validado (Beck, Sterr, Garbin, 1988), reportándose una alta correlación entre la versión original y la revisada (Groth-Marnat, 1990).

Las pruebas mencionadas, se normalizaron con estudios pilotos realizados con muestras de personas del Estado Vargas (Battista y col, 2002; Feuillebois, B y Morillo, I., 2003).

Evaluación inmunológica

Aislamiento de células mononucleares: Se aislaron las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) heparinizada, mediante gradientes de Ficoll-Hypaque. Brevemente, 20cc de sangre total se diluyeron 2:1 en buffer salina fosfato (PBS) y se centrifugaron a 400g por 30 min. sobre gradientes de Ficoll-Hypaque (densidad 1.070 ± 0.001 g/ml). Las células se lavaron tres veces y se resuspendieron en medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con 5% de suero fetal bovino y 2% de antibiótico-antimicótico (GIBCO, Grand Island, N.Y.). La viabilidad se determinó por exclusión de azul de tripano.

Ensayos de proliferación de linfocitos: Las CMSP diluidas a una concentración final de 1×10^6 células/ml en RPMI 1640, se cultivaron en placas de cultivo de 96 pozos fondo redondo, con concentraciones subóptimas, óptimas o supraóptimas de Fitohemaglutinina (PHA), Concanavalina A (Con A) o Mitógeno Pokeweed (PWM) (Sigma Co.). Las placas se incubaron por 72 horas a 37°C en atmósfera húmeda de 5% CO₂. Pasado ese período, los cultivos se marcaron con 0.5 μ Ci de Timidina-3H (NEN, Boston, Mass.). Seis horas después los cultivos se cosecharon en filtros de fibra de vidrio, mediante un cosechador de muestras automatizado. La linfoproliferación se cuantificó midiendo la radiactividad en un espectrómetro de centelleo líquido.

Determinación de inmunoglobulina A secretora (IgAs) en muestras de saliva. La determinación de la inmunoglobulina A secretora, en muestras de saliva se realizó a través de un ensayo enzimático tipo ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) siguiendo el siguiente procedimiento (Dos Santos y Ortiz, 1997): Se sensibilizaron placas de microtitulación de poliestireno acoplado 2μ g/pozo de un anticuerpo monoclonal específico para el componente secretor de la IgA humana (Sigma) durante 2h a 37°C. Se lavaron las placas con PBS pH 7,2+0,05% Tween 20 (PBS-Tween) y se bloquearon los sitios de unión inespecífica por incubación por 2h a 37°C con 100 μ l/pozo de PBS pH7,2 reconstituido con 10% de suero de caballo. Se añadieron 100 μ l/pozo de las muestras de saliva diluidas 1/1000 en PBS pH7,2 + 10% suero de caballo (PBS-10%) y se incubaron durante

1 hora a 37°C. Posteriormente, se realizaron 5 lavados con PBS-Tween y se agregaron 100 µl/pozo de anti-IgA humana conjugada a peroxidasa diluida 1/4000 en PBS-10% y se incubaron por 1h a 37°C). Después de retirar el anticuerpo conjugado se realizaron 5 lavados con PBS-Tween. Para el revelado de la actividad enzimática se incubaron las placas con 100 µl/pozo del sustrato OPD (dicloruro de O-fenil-diamina) diluido al momento de revelar (10 mg del sustrato en 20 ml de Buffer Citrato pH 5,4 y 30 µl de H2O2 al 3%), durante 10 minutos en la oscuridad, deteniendo la reacción con 30 µl/pozo de H2SO4 2,5N. Después de leer las placas en un espectrofotómetro, las muestras de saliva de los pacientes, los controles positivos y negativos del ensayo, se evaluaron por duplicado o triplicado, y el resultado se reportó como la media aritmética de la densidad óptica (D.O.) obtenida para cada muestra y control

Análisis de los resultados: Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar la frecuencia de personas diagnosticadas con diferentes niveles de depresión en los grupos Con EPT y Sin EPT. Por otro lado, las comparaciones entre los grupos de personas Con EPT y Sin EPT, así como las comparaciones entre los subgrupos con DEP o sin DEP (Sin Cambios) dentro de los grupos antes mencionados, se realizaron mediante la aplicación de la prueba t de Student para datos no pareados.

Resultados

Como se puede observar en el Gráfico 1, 44 personas de las analizadas presentaron EPT (46%) , mientras que 51 personas no presentaron EPT (54%) . Cabe destacarse, que las características de estos dos grupos (Con EPT y Sin EPT) en cuanto a sexo y edad fueron similares (Tabla 1).

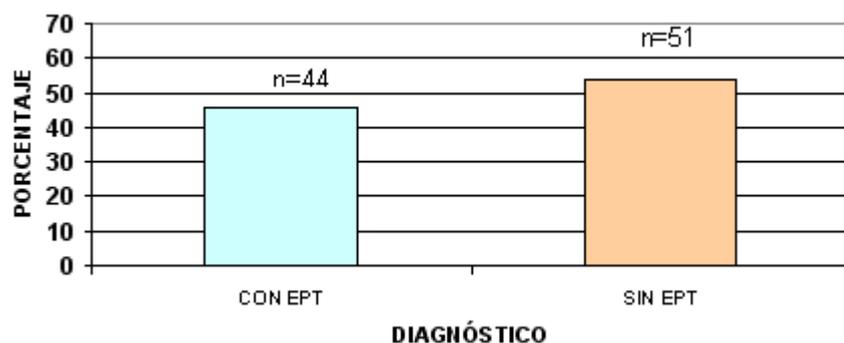


Gráfico 1. Incidencia de EPT en Sobrevivientes del Deslave del Estado Vargas, Venezuela del año 1999.

		CON EPT		SIN EPT	
		n	%	n	%
SEXO	F	41	93,18	47	92,16
	M	3	6,82	4	7,84
EDAD		42,7±11,8		43,0±13,2	

Tabla1. Características Demográficas de la muestra estudiada

Cuando se analizó la distribución de las personas Con EPT o Sin EPT, en relación a la presencia de Depresión (DEP) en sus diferentes niveles, se observó que habían personas con diagnóstico de solo una de las dos alteraciones psicológicas estudiadas o personas con diagnóstico de ambas. Así, los grupos de personas Con EPT o Sin EPT se pudieron subdividir en grupos de personas que tenían diagnósticos de:

Sin EPT

Sin ninguna alteración psicológica (Sin cambios)
Depresión leve (DEPL)
Depresión Moderada o Severa (DEPM/S)

Con EPT

Solo EPT
EPT+DEPL
EPT+DEPM/S

Al comparar la distribución de estos subgrupos se observaron diferencias significativas entre el grupo Con EPT y el grupo Sin EPT (Gráfico 2). Así, la cantidad de personas Sin EPT que no tuvieron otros cambios psicológicos, fue significativamente mayor que aquel en el grupo Con EPT (34,7% vs 11,6%) ($p < 0,0005$). Por el contrario, la cantidad de individuos con DEPL o con DEPM/S fue significativamente mayor en el grupo de personas Con EPT (17,9 vs 10,5% y 16,8 vs 6,3%, respectivamente). Para determinar la significación estadística de la diferencia entre los grupos Con o Sin EPT se aplicó el Test Exacto de Fisher utilizando para ello el número de individuos en cada subgrupo comparado.

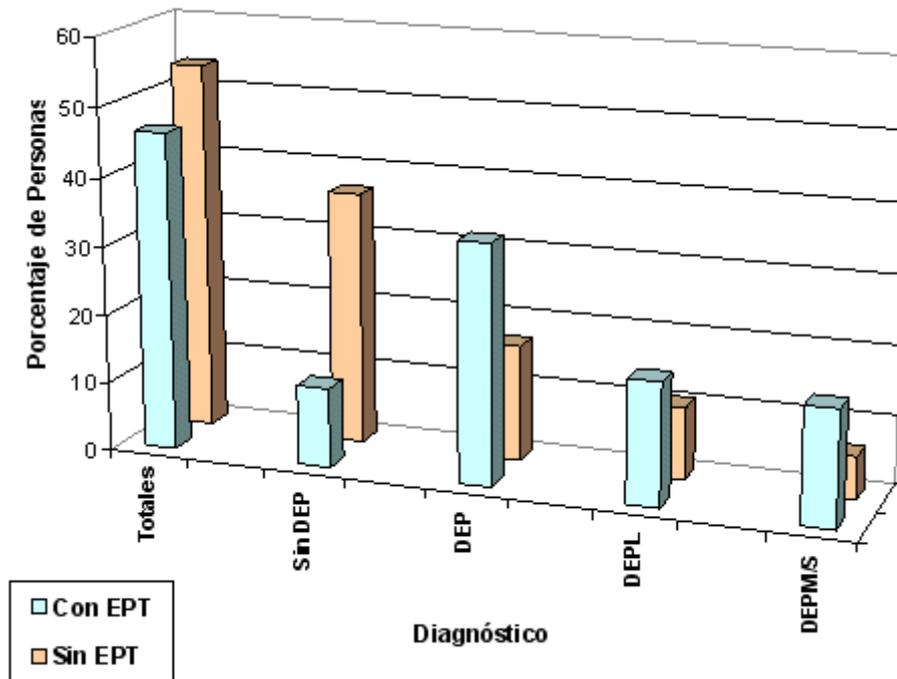


Gráfico 2. Incidencia de Depresión en Sobrevivientes del Deslave del Estado Vargas con o sin diagnóstico de EPT.

Es importante destacar, que el número de personas que presentaron algún síntoma de depresión en el grupo Con EPT, representaron el 75% del grupo Con EPT a diferencia de aquellos en el grupo Sin EPT que representaron un 31% del grupo.

Estudios de Activación de Linfocitos reflejada por su Proliferación a Mitógenos: Para los estudios de activación de linfocitos se utilizaron las pruebas de Transformación Linfoblástica inducida por concentraciones óptimas de los mitógenos Fitohemaglutinina (PHA), Concanavalina A (ConA) y Pokeweed (PWM), las cuales se determinaron en ensayos previos de estandarización.

El Gráfico 3 muestra los Índices de Proliferación obtenidos en cultivos de linfocitos totales de personas Con o Sin EPT que tenían o no Depresión, y estimulados con PHA. Solo se observaron diferencias significativas entre los grupos con DEPM/S, donde los cultivos de linfocitos de personas Con EPT que además tenían DEPM/S presentaron una respuesta proliferativa significativamente aumentada en comparación con aquellos de personas Sin EPT pero con DEPM/S. Cabe destacarse, que a pesar que los grupos de personas con diagnóstico de DEP en sus diferentes niveles, mostraron modificaciones con respecto a los niveles de respuesta proliferativa observada en los grupos de personas sin DEP (Sin Cambio), sus diferencias no alcanzaron la significación estadística, ni en el grupo Con EPT, ni en el grupo Sin EPT en ninguno de los casos.

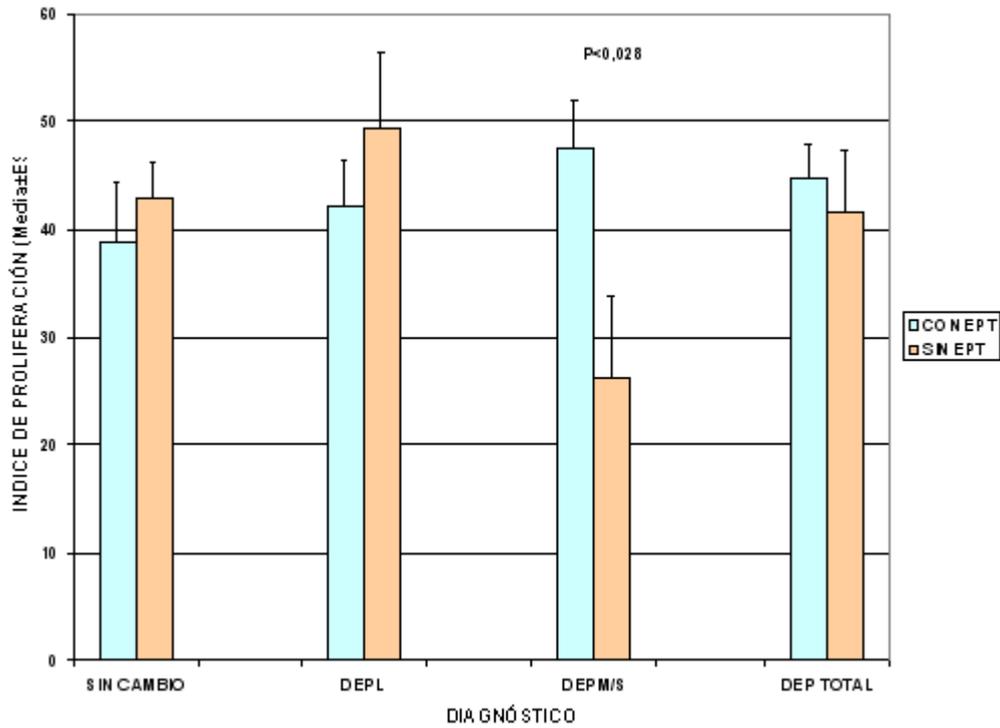


Gráfico 3. Respuesta proliferativa de linfocitos a PHA en sobrevivientes del Deslave del Estado Vargas.

p= Significación de las diferencias entre la respuesta inmune de personas del grupo Con EPT y las del grupo Sin EPT.

El Gráfico 4 muestra los Indices de Proliferación obtenidos en cultivos de linfocitos totales de personas Con o Sin EPT que tenían o no Depresión y estimulados con ConA. De manera similar a lo obtenido con la PHA, solo se observaron diferencias significativas entre los grupos con DEPM/S, donde los cultivos de linfocitos de personas Con EPT que además tenían DEPM/S presentaron una respuesta proliferativa significativamente aumentada en comparación con aquellos de personas Sin EPT pero con DEPM/S. Igualmente, a pesar que en algunos grupos de personas con diagnóstico de DEP en sus diferentes niveles, se observaron modificaciones con respecto a los niveles de respuesta proliferativa observada en los grupos de personas sin DEP (Sin Cambio), sus diferencias no alcanzaron la significación estadística, ni en el grupo Con EPT, ni en el grupo Sin EPT en ninguno de los casos.

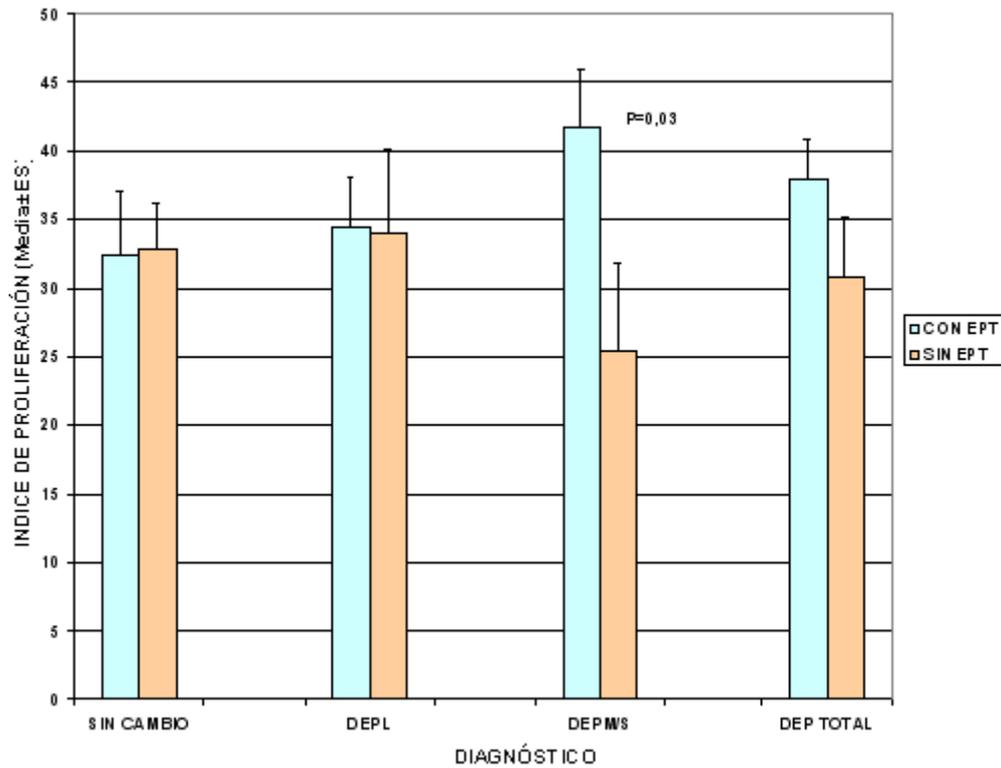


Gráfico 4. Respuesta linfoproliferativa a ConA en sobrevivientes al Deslave del Estado Vargas.

p = Significación de las diferencias entre la respuesta inmune de personas del grupo Con EPT y las del grupo Sin EPT.

El Gráfico 5 muestra los Indices de Proliferación obtenidos en cultivos de linfocitos totales de personas Con o Sin EPT que tenían o no Depresión y estimulados con PWM. Se observó una activación celular significativamente mayor en cultivos de linfocitos de personas Con EPT+DEPM/S que en aquellos de personas que solo tenían EPT. La comparación de las magnitudes de respuesta entre los grupos Con EPT y Sin EPT mostró una ligera tendencia a mayor respuesta proliferativa en los cultivos de personas con DEP que tenían además EPT que en aquellos Sin EPT, sin embargo las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

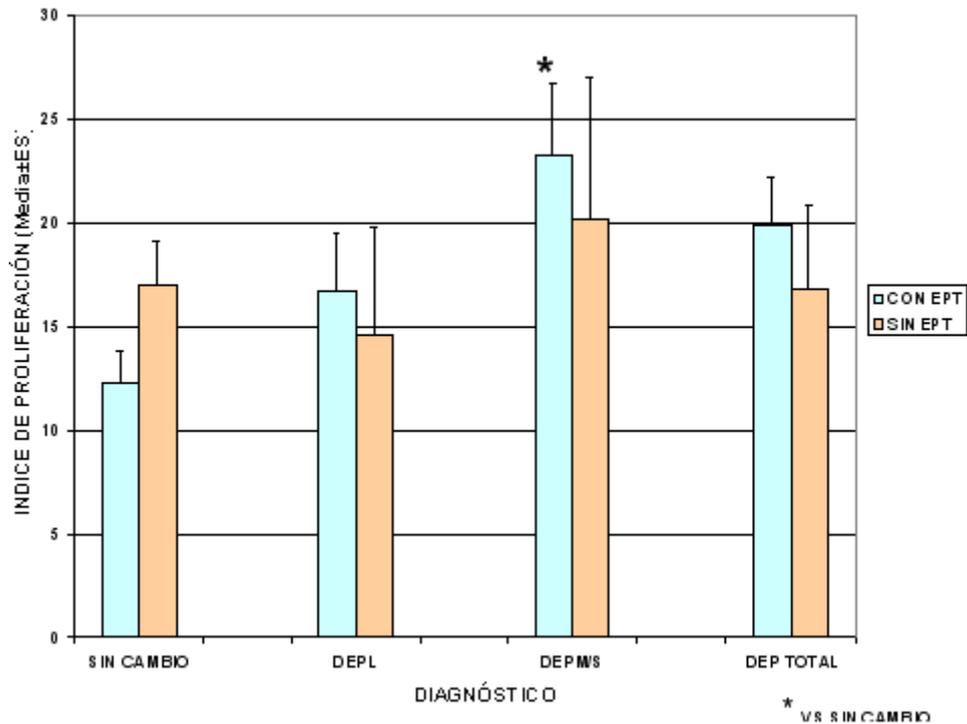


Gráfico 5. Respuesta linfoproliferativa a PWM en sobrevivientes al Deslave del Estado Vargas.

* La comparación de la respuesta proliferativa con respecto a la observada en el grupo Sin Cambio fue estadísticamente significativa.

Estudios de los niveles de IgAs en saliva: El Gráfico 6 muestra los niveles de IgAs cuantificados en saliva mediante el uso de técnicas de ELISA. Se observaron niveles de IgAs significativamente aumentados en personas Con EPT+DEPM/S en relación con aquellos que solo tenían DEPM/S. Más aún, en todos los grupos de personas Con EPT, que tenían además diagnóstico de algún nivel de DEP se detectaron niveles aumentados de IgAs en relación con el grupo que solo tenía EPT.

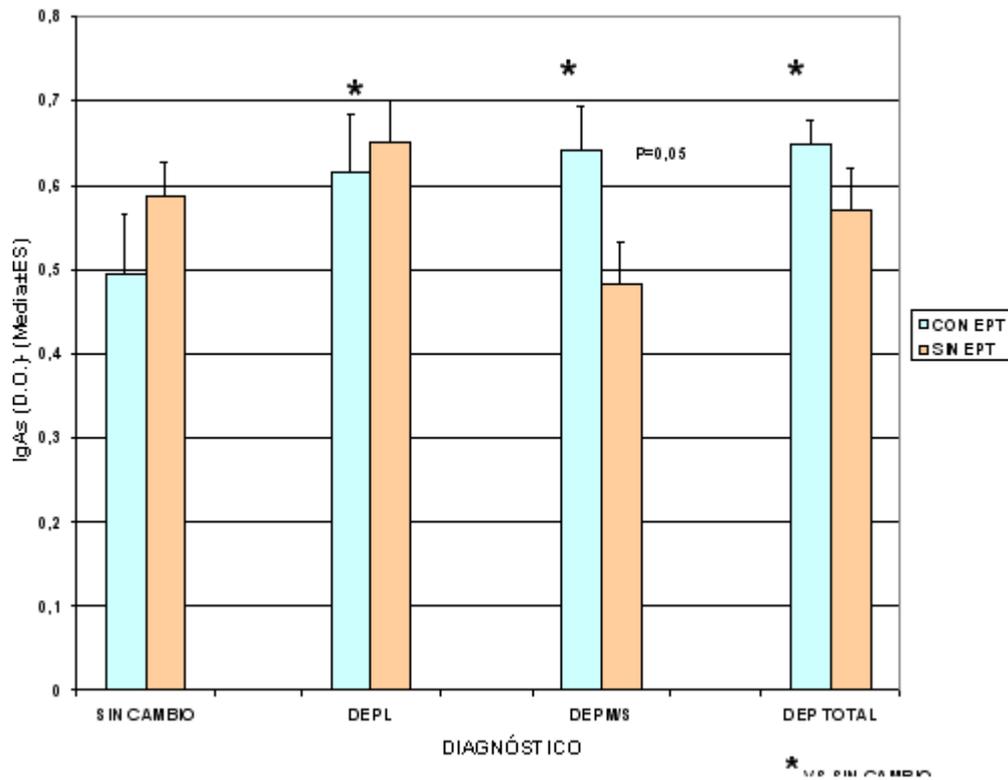


Gráfico 6. Niveles de IgAs en saliva de sobrevivientes al Deslave del Estado Vargas.

p= Significación de las diferencias entre la respuesta inmune de personas del grupo Con EPT y las del grupo Sin EPT.

* La comparación de los niveles de IgAs con respecto a la observada en el grupo Sin Cambio fue estadísticamente significativa.

Discusión

Los desastres naturales y otros agentes estresantes traumáticos donde la persona percibe su vida en peligro, con la pérdida o no de seres queridos y/o bienes materiales, son eventos poco usuales donde el tiempo de duración del evento precipitante frecuentemente es agudo, mientras que la respuesta estimulada por el mismo puede persistir incluso por años, y en algunos casos puede evolucionar a un trastorno de EPT.

El EPT es un desorden de ansiedad de curso crónico, alta morbilidad y resistencia al tratamiento, sus síntomas envuelven la re-experimentación del trauma, insensibilidad en la respuesta a estímulos externos, y evitación conductual y cognitiva de los estímulos asociados con el trauma, tal como ha sido confirmado mediante análisis factorial (Buckley y col 1998) y está acompañado de aumento de la activación fisiológica (arousal).

La respuesta de evitación de las situaciones u objetos que simbolizan el trauma y la activación fisiológica constituyen una respuesta de estrés sostenida y en consecuencia produce todas las alteraciones fisiológicas e inmunológicas indeseables del estrés ya que entra en funcionamiento el eje hipófisis-pituitaria- suprarrenal (HPA), tal como lo reportan (Newport y col. 2000) para explicar no sólo las disfunciones observadas en los veteranos de guerra sino que se aplica también para la comprensión de los efectos somáticos del trastorno por estrés posttraumático independientemente de la etiología. La persistencia en la emoción disfórica sin un afrontamiento resolutivo de la situación traumática hace que se cronifiquen los síntomas psíquicos y corporales.

La etiología del trastorno de EPT no está bien definida, dicho trastorno se ha asociado con alteraciones en los sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos, dopaminérgico y opiáceo así como en actividad alterada del eje HPA (Southwick y col., 1999; Mück-Seler y col., 2003).

A pesar que el EPT se observa en un número sustancial de víctimas de trauma, la mayoría de las personas expuestas a agentes estresantes traumáticos, no desarrollan EPT, existiendo variaciones en los porcentajes reportados en la literatura (Rev. en Delahanty y col, 2001). Tal como muestran los resultados obtenidos con

personas que vivieron el Deslave ocurrido en el año 1999 en el Estado Vargas, Venezuela, nosotros observamos una incidencia de EPT del 46% asimismo, encontramos una alta incidencia de manifestaciones depresivas.

Los síntomas depresivos son frecuentes en los pacientes con EPT, y frecuentemente, la depresión mayor es una comorbilidad coexistente en el EPT (Mück-Seler y col., 2003). En nuestro estudio, el 75% de los individuos diagnosticados Con EPT presentaron también diagnósticos de algún nivel de depresión, en comparación con 31% de los individuos Sin EPT. Estos resultados coinciden con reportas previos que estudian a veteranos de guerra con EPT, en que se reportó que los individuos con EPT eran más vulnerables a desarrollar depresión que aquellos sin EPT (Mück-Seler y col., 2003). Es importante señalar, que la incidencia de depresión en los individuos sin EPT en dicho trabajo es similar a la observada en nuestro grupo Sin EPT. Por el contrario, la incidencia de depresión en nuestro grupo Con EPT sobrepasa la reportada por Mück-Seler y col., que indican una comorbilidad de depresión en el 50% de los veteranos de guerra con EPT.

A lo largo de los años, se ha tratado de relacionar al estrés con la depresión, ya que entre otras cosas, se ha observado que los individuos deprimidos reportan mayor número de eventos de vida negativos, y ambos influyen sobre la respuesta inmune de forma similar. Diferentes trabajos han planteado la posibilidad de que el estrés puede tener un papel importante en la etiología de la depresión. Así, se ha enfatizado el papel de los estresores psicosociales (o externos), como eventos de vida negativos y el papel de estresores orgánicos (o internos) como trauma, infección, enfermedades autoinmunes y otras enfermedades o condiciones físicas, en la depresión. El estrés induce la expresión de citoquinas pro-inflamatorias tipo IL-1 e IL-6 que van a conducir a un amplio rango de efectos conductuales parecidos a los síntomas de depresión, algunos de los cuales se han asociado con hiperactividad del eje HPA y resistencia a los glucocorticoides (Maes, 1999). Según Dantzer (1999), el papel del estrés en la depresión no debe reducirse a una simple cuestión de causalidad, ya que hay diferentes formas clínicas de depresión y muchos tipos de estresores, los cuales ocurren en contextos diferentes, no van a tener el mismo significado en las diferentes personas. Sin embargo un aspecto importante es que dicho autor señala, que el trastorno de EPT es la única condición clínica en que la clasificación del DSM-IV reconoce un rol causal a los estresores psicológicos.

Los estudios sobre depresión y su efecto sobre la respuesta inmune han producido resultados contradictorios que se han asociado con aspectos metodológicos que incluyen las características de las muestras estudiadas. A pesar que tradicionalmente se ha considerado que la depresión determina disminuciones en los parámetros inmunes estudiados, existen algunos trabajos en los cuales no se detectan alteraciones en los mismos (Rev. Stein, 1991). En nuestro trabajo, las diferencias entre las personas que solo tenían algún nivel de DEP en relación a aquellos que no tuvieron EPT ni DEP no llegaron a ser significativas en ningún caso. Solo se observaron diferencias significativas entre los individuos Con EPT+DEPM/S y aquellos que solo tenían EPT, en algunos parámetros inmunológicos. Tanto el estrés como la depresión se han asociado con cambios similares en la respuesta inmune, y es posible que estas dos condiciones juntas puedan interactuar e influir sobre la respuesta inmune más que la presencia del estrés o de la depresión individualmente. (Irwin, 1991)

La literatura sobre estrés desde el punto de vista cognitivo señala que una situación es estresante cuando es evaluada por el individuo como: de daño, pérdida, o amenaza a objetos materiales o a la integridad personal, (Lazarus y Folkman 1986) y esto es lo que comúnmente observamos cuando existe una catástrofe natural pues la integridad personal y los bienes de las personas están fuera del control personal, estas características de la situación estresante se encuentran incluidas en el trastorno de estrés postraumático y están asociados con alteraciones en la actividad endocrina que pueden influir en las funciones del sistema inmunitario, las cuales pueden persistir en el tiempo junto con el trastorno de EPT. En la literatura existen pocos trabajos publicados que examinan las secuelas psicológicas e inmunológicas de los desastres naturales (Ironson y col. 1997, Solomon y col, 1997 Segerstrom y col 1998). Los hallazgos de estos trabajos, sugieren que el estrés crónico inducido por desastres, está asociado con un menor número de células inmunes y menor actividad inmunológica en las víctimas de desastres naturales de diferentes índoles (Delahanty col. 2001). Por el contrario, en el presente trabajo, nosotros solo observamos una tendencia a menor respuesta en los diferentes parámetros inmunológicos analizados, en aquellos individuos que solo tenían EPT, que no llegó a la significación estadística en ninguno de los casos. Más aún, en el grupo Con EPT+DEPM/S se observaron aumentos significativos en relación a los observados en el grupo Sin EPT+DEPM/S en la respuesta proliferativa a PHA y ConA así como en los niveles de IgAs. De manera similar, se observaron aumentos significativos en la respuesta proliferativa a PWM en el grupo Con EPT+DEPM/S, respecto al grupo Con EPT pero sin síntomas de depresión. Más aún, en el caso de la IgAs, los grupos Con EPT que tenían depresión, independientemente de su nivel se observaron aumentos significativos de los niveles en saliva con respecto a su correspondiente grupo Sin EPT. Los aumentos de la respuesta inmune en estrés en general y en individuos con EPT en particular se han relacionado con el estrés agudo, sin embargo se ha encontrado aumento en la actividad de células citotóxicas naturales (NK, del ingles Natural Killer Cells) en personas con EPT crónico pertenecientes a grupos de rescate que participaron en un accidente aéreo en el rescate de las víctimas y en veteranos de guerra, en los cuales también se encontraron aumentos en el número de leucocitos y células T. (Rev. en Delahanty y col., 2001). Los autores sugieren que las entrevistas psicológicas o la toma de las muestra para los estudios inmunológicos, ocasionaron respuestas agudas de estrés en estos

individuos al recordarles el evento estresante al inadvertidamente evocar memorias o pensamientos intrusivos sobre las experiencias vividas, determinando respuestas de estrés agudo en aquellos individuos más afectados por el evento estresante. En nuestro caso, no podemos eliminar la posibilidad de una estimulación pensamientos intrusivos que pudieran haber activado un estrés agudo en nuestros pacientes durante las diferentes evaluaciones.

Por otro lado cabe destacarse, que pesar que la mayoría de los estudios en el campo de la PNI han resaltado los efectos inmunosupresores del estrés, diversos trabajos han demostrado que el estrés también puede tener efectos inmunoestimuladores (Rev en Dhabbar y McEwen,2001). Tradicionalmente se ha relacionado la disminución de la respuesta inmunitaria debida al estrés, al efecto de los glucocorticoides, entre otros, producidos por la activación del eje hipófisis-pituitaria-suprarrenal (HPA). Sin embargo, varios trabajos han revelado que los glucocorticoides también pueden tener efectos inmunoestimuladores, con aumentos de las repuestas celulares y humorales específicas así como de la inmunidad innata. Más aún, algunos estudios realizados con pacientes deprimidos también han descrito efectos inmunoestimuladores del cortisol, encontrándose altos niveles de IL-6 y de algunas proteínas de fase aguda en estos pacientes (Rev en Dhabbar y McEwen, 2001). Cabe señalarse, que Maes y col. (1999) han descrito concentraciones más altas de IL-6 y del receptor soluble para IL-6 en el suero de personas Con EPT que en los controles.

El aumento de IgAs observado en el presente trabajo en personas Con EPTM/S pudiera estar relacionado con reportes previos que han demostrado que los glucocorticoides estimulan el número de linfocitos B y la producción de anticuerpos in vivo e in vitro, posiblemente desviando el balance de la respuesta inmune en desarrollo, hacia un perfil de citoquinas del tipo Th2 con aumento en los niveles de Interleukina-4 (IL-4). Por otro lado, el aumento observado en las respuestas proliferativas a PHA y ConA, de persona Con EPTM/S, coinciden con diferentes estudios que han demostrado efectos inmunoestimuladores de los glucocorticoides en la activación de linfocitosT, que se ha propuesto son mediadas por receptores Tipo 1 o de mineralocorticoides (Rev en Dhabbar y McEwen, 2001).

Desde hace mucho tiempo se ha sugerido que el estrés tiene un papel importante en la etiología de muchas enfermedades y por lo tanto tener un efecto dañino sobre la salud (Rev en Dhabbar y McEwen, 2001). Se ha propuesto que el aumento de la respuesta inmune inducido por el estrés puede ser una respuesta adaptativa importante que prepara al organismo para potenciales desafíos inmunológicos, donde la percepción del estrés por el cerebro y la subsecuente liberación de hormonas y neurotransmisores pudieran servir como una señal de alerta temprana. Sin embargo, bajo ciertas condiciones,el estrés puede potenciar la respuesta inmune y aumentar la resistencia a infecciones y cáncer pero por el contrario puede predisponer a un individuo al desarrollo de desordenes autoinmunes o inflamatorios ya que se han descrito asociaciones entre estrés y enfermedades autoinmnes que incluyen algunas categorías de artritis reumatoide , y el desarrollo y exacerbación de la psoriasis y la esclerosis múltiple, siendo en algunos casos el estrés crónico el mediador de estos efectos (Dhabbar y McEwen, 2001). Nuestros resultados indican que el EPT induce modificaciones de la respuesta inmunitaria, las cuales son significativas cuando la persona presenta simultáneamente Depresión, principalmente del tipo Moderado/Severo. Estas modificaciones en la respuesta inmunitaria pudieran tener un impacto sobre la salud de estas personas a largo plazo, en caso de no seguir algún tipo de tratamiento o intervención que les ayude a controlar las alteraciones psicológicas.

Agradecimientos: Los autores agradecen al FONACIT y al CDCH que financiaron estos estudios a través de los proyectos S1-2000000637 y CDCH-UCV-PG09-11-4760-2000 respectivamente.

Bibliografía

* Delahanty, DL, Dougall, AL, Baum, A. Neuroendocrine and immune alterations following natural disasters and traumatic stress. En: Psychoneuroimmunology. Ader, R, Felten, DL y Cohen, N , ed. 3era. Edición, Academic Press, New York. Vol 2:335-345.2001

* Ader, R. Ed. Psychoneuroimmunology, Academic Press, New York.1981

* Beristain, C. Apoyo Psicosocial en catástrofes colectivas. De la prevención a la reconstrucción. Tesis de Grado. Comisión de Estudios de Postgrado. Facultad de Humanidades y Educación. Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas.2000

* UNICEF. Situación de los niños, niñas, y adolescentes afectados por las lluvias de 1999 que residen en centros de refugios y Comunidades del Estado Vargas. Autor: Rivero, C.2000

* American Psychiatric Association.Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV, 4th ed.,

Washington, DC.1994

- * Bloom J.R. Social support, accommodation to stress and adjustment to breast cancer. *Soc Sci Med* 16:14 1329-38.1982
- * Rook KS. Social support versus companionship: effects on life stress, loneliness, and evaluations by others, *J Pers Soc. Psychol.* 52:6. 1132-47.1987
- * Hobfoll SE, Walfish, S. Coping with a threat to life: a longitudinal study of self- concept, social support, and psychological stress. *Am. J. Community Psychol.* 12: 87-100,1984
- * Joy YH, Fukada H. Stress and social support in mental and physical health of chinese students in Japan. *Psychol Rep.* 81:(Pt 2) 1303-12, 1997
- * Llabre, MM. Hadi F. Social support and psychological distress in Kuwaiti boys and girls exposed to the Gulf crisis. *J Clin Child Psychol* 26: 247-55.1997
- * Ely, DL. Organization of cardiovascular and neurohumoral responses to stress. Implications for health and disease *Ann NY Acad Sci* 771:594-608.1995
- * Solomon, GF., Sergerstrom, SC., Grohr, P., Kemeny, M., Fahey, J. Shaking up immunity: Psychological and Immunologic changes after a natural disaster. *Psychosom. Med.* 59: 114-27.1997
- * Ironson G; Wynings C; Schneiderman N; Baum A; Rodríguez M; Greenwood D; Benight C; Antoni M; Laperriere A; Huang HS, Klimas N; Fletcher MA. Posttraumatic stress symptoms, intrusive thoughts, loss, and immune function after hurricane Andrew. *Psychosomatic Ed*, 59(2):128-41.1997
- * Foa, EB; Riggs, DS; Dancu, CV; Rothbaum, BO. Reliability and validity of a brief instrument for assessing post-traumatic stress disorder. *J Traumatic Stress* 6:459-473.1993
- * Foa, EB. The Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS) manual. Minneapolis, MN; National Computer Systems.1995
- * Foa, EB . Psychological processes related to recovery from trauma and an effective treatment for PTSD. In R. Yehuda & A. McFarlane (Eds), *Psychobiology of post-traumatic stress disorder*. New York. New York Academy of Science, pp. 410-424.1997
- * Zoellner, La; Goodwin, ML; Foa, EB. PTSD severity and health perceptions in females victims of sexual assault. *J. Traumatic Stress* 13:635-649.2000
- * Beck, A.T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571.1951
- * Beck, A. T., Steer, R..A., Garbin, M.. G. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 8: 77-100.1988
- * Groth-Marnat G. The handbook of psychological assessment (2nd ed.), John Wiley & Sons, New York.1990
- * Dos Santos, C y Ortiz D. Influencia de la respuesta inmune, el nivel educativo y los parámetros antropométricos en las infecciones intestinales helmínticas de niños de bajo nivel socioeconómico de Venezuela, ubicados en las localidades de San Daniel (Estado Miranda) y El Cardón (Estado Nueva Esparta). Tesis de Grado. Escuela de Biología. Universidad Central de Venezuela (UCV).Caracas.1997
- * Battista,V; Delgado, LA; Orta, MM. Intervención cognitivo conductual para el estrés postraumático y su influencia en la respuesta inmune. Tesis de Grado. Facultad de Humanidades y Educación, Escuela de Psicología . Universidad Central de Venezuela (UCV) .2003.
- * Feuillebois, B; Morillo, I. Relación entre depresión e inmunoglobulina A secretora en personas que vivieron el desastre natural en el estado Vargas en 1999. Tesis de Grado. Facultad de Humanidades y Educación, Escuela de Psicología . Universidad Central de Venezuela (UCV) .2003.
- * Buckley TC; Blanchard EB; Hickling EJ. A confirmatory factor analysis of posttraumatic stress symptoms. *Behav Res Ther.* 36: 1091-1099. 1988
- * Newport D.J; Nemeroff CB (2000) Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Neurobiol.* 10: 211-218.
- * Southwick, SM.; Paige, S.; Morgan, CA erd; Bremner JD; Krystal, JH.; Charney, DS, (1999). Neurotransmitter alterations in PTSD, catecholamines and serotonin. *Semin. Clin. Neuropsychiatry*, Oct. 4(4). 242-8.

- * Mück- Seler, D; Pivav, N; Jakovljevic, M; Sagud, M; Mihaljevic-Peles, A. Platelet 5-HT concentration and comorbid depresión in war veterans with and without posttraumatic stress disorder. *J. Affective Disord.* 75:171-179. 2003.
- * Maes, M. Major depression and activation of the inflammatory response system. In: *Cytokines, Stress and Depression*. Ed. Dantzer, R. Kluwer Academic, Plenum Publishers, New York. 1999.
- * Dantzer, R; Wollman, EE; Vitkovic, L; Yirmiya, R. Cytokines, stress and depression. Conclusions and perspectives. Ed. Dantzer, R. Kluwer Academic, Plenum Publishers, New York. 1999.
- * Stein, M.; Miller, AH y Trestman, RL. Depression and the immune system. In *Psychoneuroimmunology*, Ader, R y Cohen N, Ed. pp897-930. 1991
- *Irwin, M. Depression and Immunity . En: *Psychoneuroimmunology* Ader, R, Felten, DL y Cohen, N , Ed. 3era. Edición, Academic Press, New York. Vol 2:383-398.2001
- * Lazarus. R; Folkman. S. Estrés y procesos cognitivos. Edit. Martínez Roca, Barcelona, España.1986
- * Segerstom S.C; Solomon G.F; Kemeny ME; Fahey JL. Relationship of worry to immune sequelae of the Northridge earthquake. *J. Behavior. Medicine* 21: 433-50.1998
- * Dhabhar, FS; McEwen,BS. Bidirectional effects of stress and glucocorticoid hormones on immune function: Possible explanations for paradoxical observations En: *Psychoneuroimmunology* Ader, R, Felten, DL y Cohen, N , Ed. 3era. Edición, Academic Press, New York. Vol 2: 301:338.2001
- * Maes, M; Lin, AH; Delmeire, L; Van Gastel, A; Kenis, G; De Jongh,R; Bosmans, E. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events . *Biol. Psychiatry* 45:833-839 .1999.