



PSICONEUROINMUNOLOGÍA

INTERRELACIÓN ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO,
ENDOCRINO E INMUNITARIO

La enfermedad es, a menudo, el resultado de la interacción de múltiples factores, interacción que tiene lugar principalmente a través de los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario. En el presente artículo se aborda la denominada psiconeuroinmunología, como rama de la ciencia que estudia las complejas interrelaciones entre el sistema nervioso central y el sistema inmunitario.

ENCARNACIÓN AYALA

Doctora en Farmacia.

Desde tiempos inmemoriales se ha observado la asociación existente entre situaciones de estrés físico y psicológico con la génesis de enfermedades, sobre todo infecciones. No en vano ya en el año 400 a.C. Hipócrates hizo popular el tándem «Mente sana en cuerpo sano».

Durante las últimas décadas se ha ido acumulando bastante información que apoyaba la hipótesis según la cual los sistemas nervioso y endocrino desempeñan un importante papel en la fisiopatología de enfermedades que afectan al sistema inmunitario, incluyendo procesos infecciosos, cáncer y enfermedades autoinmunitarias. Inicialmente se pensaba que los factores relacionados con el sistema nervioso (incluyendo los factores psicosociales) desempeñaban un destacado papel en la etiología de los procesos autoinmunitarios, sin embargo, estudios más recientes indican que dichos factores interactúan con otros determinantes clínicamente importantes, entre los que se incluyen los factores genéticos y la exposición a patógenos, que determinan el curso y el pronóstico de la enfermedad.

Actualmente se admite que la interacción entre el sistema nervioso central y el organismo es mucho más dinámica de lo que se creyó en un principio, puesto que hay una serie de sustan-

TODO SER VIVO EXPERIMENTA Y REQUIERE ESTRÉS, YA QUE ÉSTE LE PERMITE ADAPTARSE A NUEVAS CONDICIONES, EN OCASIONES LESIONANTES

cias que, partiendo del sistema inmunitario, son capaces de alterar las funciones psicológicas y neurológicas, actuando tanto a nivel central como periférico, lo que hace pensar que la comunicación entre ambos sistemas tiene un carácter bidireccional.

Finalmente, no puede obviarse la ya mencionada interacción existente entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso, ya que las células del primero son influenciadas por el sistema nervioso, tanto central como periférico, dando lugar a la producción por parte del sistema inmunitario de las denominadas citoquinas, que tienen capacidad para alterar la actividad neuronal, influyendo en los distintos procesos biopsicológicos. Surge así el apasionante campo de la psiconeuroinmunología, aunque sería más apropiado hablar de psiconeuroendocrinoinmunología, como se verá seguidamente.

DISCIPLINA INTEGRADORA

La psiconeuroinmunología es una disciplina que aglutina a investigadores de numerosas especialidades médicas, tales como neurociencias, inmunología, fisiología, farmacología, psiquiatría, psicología, ciencias de la conducta, reumatología y enfermedades infecciosas. Se encarga de estudiar las interacciones entre el sistema inmunitario, la conducta, el sistema nervioso central y el sistema endocrino.

Como parcela de conocimiento presenta un desarrollo bastante reciente, ya que durante mucho tiempo se creyó que el sistema inmunitario era un sistema exclusivamente autorregulado.

Los diferentes trabajos de investigación realizados en el campo de la psiconeuroinmunología permiten sacar las siguientes conclusiones:

- Las células del sistema inmunitario expresan receptores para numerosas moléculas reguladas mayoritariamente por el sistema nervioso central: receptores adrenérgicos (a y b), receptores dopaminérgicos, receptores serotoninérgicos y receptores histaminérgicos, entre otros.
- La identificación de fibras del sistema nervioso central en los tejidos linfáticos muestra la existencia de una comunicación directa entre sistema nervioso central y sistema inmunitario.
- Los estudios en animales de experimentación han evidenciado mediante lesiones en regiones del sistema nervioso central que la regulación del sistema inmunitario corresponde al cerebro.
- La interconexión entre sistema inmunitario y sistema nervioso central se evidencia también en que los procesos de aprendizaje influyen sobre el sistema inmunitario, condicionándolo, bien potenciándolo o reduciéndolo.

Las conclusiones que se acaban de exponer apoyan la existencia de complejos mecanismos de interacción y comunicación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario.

Esta comunicación utiliza un lenguaje bioquímico en el que intervienen sustancias producidas por los propios sistemas: neurotransmisores, hormonas y citoquinas, respectivamente.

PSICONEUROINMUNOLOGÍA Y ENFERMEDAD

Las creencias y el sistema de valores de cada individuo permiten que éste pueda procesar situaciones generadoras de estrés, que en función de esas creencias y de esos valores pueden traducirse en sentimientos diversos (miedo, cólera, depresión, indefensión, desesperanza...), *inputs* negativos que actúan bioquímicamente, activando diversos mecanismos, entre ellos el eje formado por el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales. La activación de los citados mecanismos puede suprimir o reducir la respuesta del sistema inmunitario, lo que a su vez permite que se desarrollen cuadros patológicos de naturaleza diversa, uno de los cuales es el cáncer.

Los resultados procedentes de estudios experimentales y de observaciones clínicas permiten concluir que las enfermedades son el resultado de la interacción entre múltiples factores, que dependen tanto del agente agresor (bacterias, virus, agentes carcinógenos), como del organismo agredido (características genéticas, nerviosas, endocrinas, emocionales, inmunológicas, cognoscitivas y comportamentales, edad, género, experiencias vitales y factores psicosociales). Todos estos datos ofrecen grandes posibilidades desde la perspectiva clínica, pues ofrecen la posibilidad de plantear el tratamiento psicológico como apoyo al tratamiento farmacológico, o incluso como tratamiento preventivo de la enfermedad.

ESTRÉS

El estrés puede definirse como cualquier estímulo que se perciba como amenaza para la homeostasis y seguridad del individuo. Cuando el estímulo persiste se desarrolla tolerancia,

ANTE UNA SITUACIÓN DE ESTRÉS, REACCIONA TODO EL ORGANISMO



Fig. 1. El organismo y el estrés. Fuente: www.uv.es.

mientras que si es muy intenso, descompensa al sujeto (puede incluso llegar a causarle la muerte).

Puesto que constituye un mecanismo de adaptación psicológica y orgánica a cambios del ambiente interno y externo, el estrés es universal e inherente a los seres vivos. Existen diversos tipos de estrés:

- Físico (trauma, cirugía, quemaduras, infección).
- Psicológico (problemas interpersonales, disgustos, exámenes).
- Metabólico (hemorragias, deshidratación, hipoglucemia, ceoacidosis).
- Farmacológico (anfetaminas, cocaína).

Todo ser vivo experimenta y requiere estrés, ya que éste le permite adaptarse a nuevas condiciones, en ocasiones lesionantes. El estrés también afecta a virus y bacterias.

En la respuesta al estrés se distinguen tres fases: alarma o reacción, adaptación y descompensación. Las dos primeras fases entran dentro de lo cotidiano y beneficioso para la vida, produciéndose un leve aumento de las hormonas de estrés, al mismo tiempo que mejoran las funciones orgánicas para conseguir adaptarse o triunfar sobre retos estresantes. La fase de descompensación se caracteriza por su negatividad, favoreciendo el desarrollo de patologías agudas, crónicas y mortales. Factores tales como la genética y las experiencias traumáticas previas del individuo influyen en la tolerancia y adaptación al estrés (fig. 1)

RESPUESTA INMUNITARIA

La inmunidad innata o inespecífica y la inmunidad específica o adquirida son los dos componentes que, convenientemente

comunicados, constituyen el sistema inmunitario. A su vez, la inmunidad específica incluye dos subtipos: la inmunidad humoral, representada por los anticuerpos producidos por los linfocitos B, y la inmunidad celular, mediada por los linfocitos T (fig. 2).

La respuesta inmunitaria la inician las células del sistema inespecífico (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas), que fagocitan los gérmenes y presentan seguidamente los antígenos a los linfocitos T ayudadores (T CD4). Estos linfocitos deciden si actuará la inmunidad específica humoral o bien la inmunidad específica celular.

El contacto intercelular y las denominadas citoquinas permiten la comunicación entre los distintos componentes del sistema inmunitario, así como la modulación de su respuesta.

Las citoquinas son glicoproteínas de bajo peso molecular, generadas por activación del sistema inmunitario, capaces de unirse a receptores específicos presentes en la superficie celular, con la finalidad de modificar el patrón de expresión genética de las células diana. Actualmente se conocen casi unas 200 citoquinas cuyas acciones biológicas y orígenes son muy variados. En general, las citoquinas actúan en cascada, regulando procesos tales como la hematopoyesis, la proliferación, la diferenciación celular y la apoptosis.

ESTRÉS E INMUNIDAD

Los estudios sobre los efectos del estrés sugieren que éste puede alterar el sistema inmunitario, dando lugar a la aparición de procesos infecciosos, oncológicos o autoinmunitarios,

procesos que son debidos a una inhibición de la respuesta inmunitaria. La capacidad de adaptación del organismo frente al estímulo afecta a la respuesta inmunitaria, condicionando de este modo la respuesta individual frente a la infección, el cáncer, etc. Conviene recordar que en determinadas etapas de la vida (fetal, perinatal y senescencia), la interacción estrés-inmunidad adquiere una mayor importancia.

Por otra parte, durante el estrés se liberan neurotransmisores y hormonas que en su mayoría tienen receptores y actividad sobre las células inmunitarias. Así por ejemplo, los corticoides inhiben a un gran número de citoquinas proinflamatorias.

En general puede decirse que un hecho estresante afecta al sistema inmunitario de dos formas:

- Causando cambios en la distribución de células en el organismo, lo que influye en la respuesta local frente a un agente patógeno.
- Alterando la propia respuesta celular.

IMPACTO CLÍNICO DE LAS ALTERACIONES INMUNITARIAS GENERADAS POR ESTRÉS

El estrés grave, tanto si es agudo como si es crónico, influye profundamente en la susceptibilidad y en la evolución de patologías agudas y crónicas, ya que induce desórdenes en la inmunorregulación, y específicamente, en las cadenas de citoquinas inmunorreguladoras.

Entre los cuadros clínicos que se asocian al estrés se incluyen infecciones, trauma, cáncer, alergia, autoinmunidad y enfermedades psiquiátricas.

Como ya se ha mencionado, la comunicación entre sistema inmunitario y sistema nervioso central es de carácter bidireccional y comienza ya en el propio embrión, en el que aparecen gran cantidad de moléculas inmunorreguladoras, tales como el factor de necrosis tumoral α . Esta comunicación se mantiene durante toda la vida, con lo que se demuestran los efectos neuropsicológicos de las citoquinas, la activación inmunitaria y los efectos inmunomoduladores del sistema neuroendocrino. Ésta es la razón por la que actualmente existen numerosas investigaciones en curso sobre los efectos que ejercen las citoquinas en enfermedades inflamatorias, neuropsicológicas y degenerativas, de modo

que el estudio del efecto del estrés en patologías como la depresión, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer o el propio proceso de envejecimiento es una disciplina de máxima actualidad.

TRAUMA

Se ha comprobado que los pacientes politraumatizados y en estado crítico suelen presentar cuadros anérgicos (caracterizados por cansancio o fatiga que se presentan de forma brusca, a menudo relacionados con una bajada de defensas), e incluso son más susceptibles a procesos infecciosos de tipo bacteriano y fúngico oportunistas, lo cual es debido a defectos en la inmunidad innata, celular y humoral.

En relación con la piel y las mucosas, sobre todo en lo que respecta a la mucosa gastrointestinal, la inmunidad se ve afectada por la reducción en el número de linfocitos B y en la producción de inmunoglobulina A (IgA), lo que se traduce en un retraso en la cicatrización de heridas quirúrgicas y traumáticas.

Actualmente se sabe que en pacientes politraumatizados y críticos, la secreción de citoquinas fluctúa enormemente, pasando de un estado con predominio proinflamatorio en el que destaca la producción de interleucina 1, factor de necrosis tumoral α , interleucina 2 e interferón γ , a otro de carácter antiinflamatorio con predominio de las interleucinas 4 y 10. Se admite que la interacción entre citoquinas proinflamatorias y citoquinas antiinflamatorias condiciona las disfunciones inmunitarias, así como el pronóstico del paciente.

El exceso de citoquinas proinflamatorias ocasiona las complicaciones más frecuentes y letales en enfermos politraumatizados y críticos: insuficiencia respiratoria aguda y fallo multisistémico orgánico. Por el contrario, las deficiencias de las citadas citoquinas, junto con un exceso de las citoquinas antiinflamatorias, se asocia con un estado de anergia a antígenos cutáneos, lo que conlleva una situación de inmunodeficiencia celular grave.

Los resultados de algunos estudios experimentales indican que el interferón γ y los agonistas adrenérgicos β merman la formación de interleucina 10, lo que se traduce en un aumento de la inmunidad celular, mejorando así el pronóstico de humanos y animales críticamente enfermos.

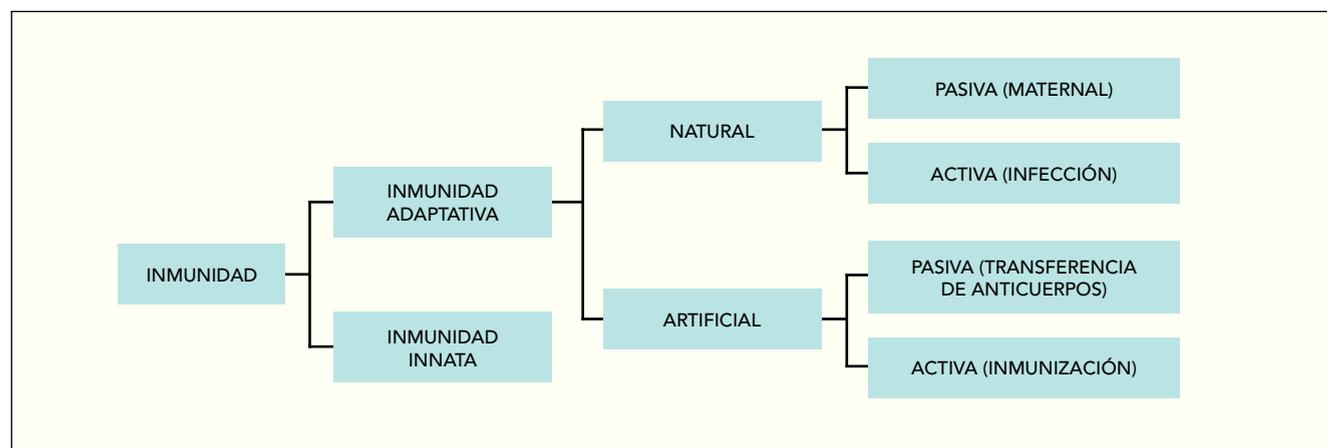


Fig. 2. Inmunidad específica.

CONCLUSIONES

Actualmente se cree que el sistema inmunitario es un órgano sensorial que explora el medio interno para descubrir infección y traumas e informar al sistema nervioso central. Es entonces cuando este último elabora mensajes endocrinos y neurotransmisores que regulan la respuesta inmunitaria, evitando así la hiperactividad inmunitaria inflamatoria que puede lesionar al huésped. Así pues, el estrés intenso, tanto físico como psíquico, altera el sistema inmunitario de varias formas:

- Favoreciendo el desarrollo de infecciones oportunistas por inmunodeficiencia celular cuantitativa y funcional o cualitativa.

- Participando en o favoreciendo el desarrollo de cuadros de origen inflamatorio agudo, por alteración de las cadenas de citoquinas.
- Favoreciendo el desarrollo de enfermedades tan diversas como el Alzheimer y las patologías autoinmunitarias, en cuya etiología se cree que podrían influir los trastornos de las citoquinas inducidos por el estrés.
- Produciendo reactivación viral, que podría ser consecuencia de un estrés intenso crónico y agudo.

PROCESOS INFECCIOSOS

El estrés induce una inmunodesviación de las citoquinas, proceso que parece influir poderosamente en la evolución de las enfermedades infecciosas, especialmente en aquellas producidas por gérmenes intracelulares combatidas mediante inmunidad celular Th1, células citotóxicas *natural killer*, CD4 y CD8. Se incluyen aquí procesos virales, tuberculosis, lepra, sífilis, infecciones fúngicas, enfermedades parasitarias y tumores, especialmente los asociados a infecciones. Se sabe que las infecciones virales, y especialmente las de virus persistentes como los del grupo herpes, muestran reactivación durante el estrés, junto o simultáneamente con alteraciones inmunitarias funcionales y cuantitativas. También ha sido demostrada una ineficiente respuesta inmunitaria a vacunas virales administradas a personas en situación de estrés.

Mención especial merece la infección por el VIH, en la que se ha demostrado que las citoquinas están involucradas, por ejemplo, en la progresión de la infección desde el estado asintomático al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), caquexia, síndrome de desgaste metabólico y génesis de tumores. Los pocos enfermos que experimentan una mejora espontánea en la infección por VIH la deben a distintos factores que favorecen el desarrollo de inmunidad específica anti-VIH con células CD8.

Actualmente se dispone de evidencias, tanto biológicas como clínicas, que corroboran las sospechas existentes acerca de la importancia de los factores estresantes de tipo psicosocial, emocional y traumático, en la aceleración de la progresión hacia el sida.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS Y ALERGIA

El efecto del estrés en los procesos autoinmunitarios es sumamente complejo. Puede exacerbar en unos casos y mejorar en otros los síntomas de los diversos cuadros autoinmunitarios.

Por otra parte, deben tenerse muy en cuenta los estados hipo e hiperactivos del eje del estrés (eje hipotálamo/hipófisis/adrenal), que son abundantes en la clínica humana. Se consideran estados hipoactivos la supresión de la corticoterapia, el posparto inmediato, el síndrome de fatiga crónica, la enfermedad de Addison y la tensión premenstrual, entre otros. Los sistemas de estrés hiperactivos se aprecian en es-

trés crónico, alcoholismo y síndrome de abstinencia, depresión, desnutrición, ejercicio exagerado y primer trimestre del embarazo, entre otros.

CÁNCER

Determinados estados anímicos como la depresión se han asociado con la génesis y evolución de procesos malignos. Se ha observado que la respuesta inmunitaria se ha correlacionado con la supervivencia al cáncer.

Se sabe que el estrés favorece el desarrollo de neoplasias, debido fundamentalmente a alteraciones en la inmunorregulación y en el ADN que afectan a los mecanismos de reparación de éste. Hay evidencias que demuestran que los suje-

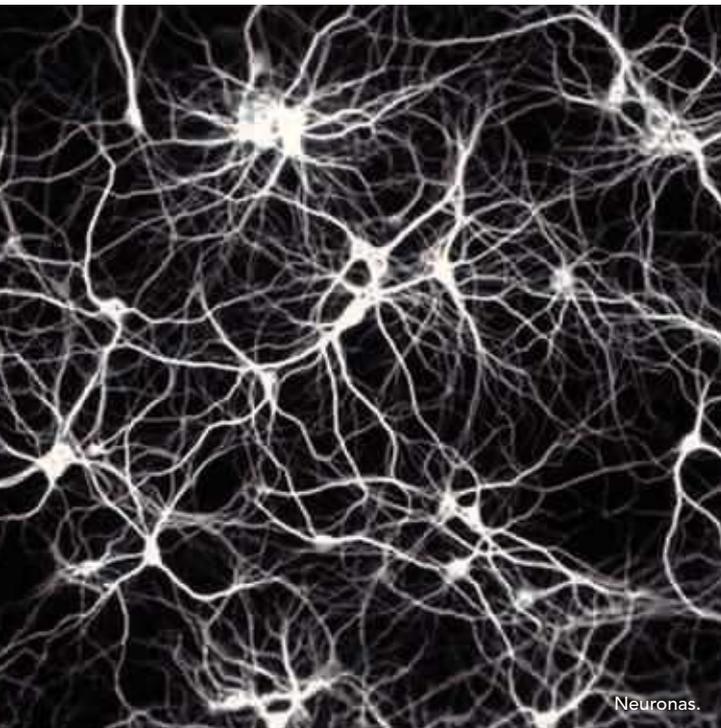
ENTRE LOS CUADROS CLÍNICOS QUE SE ASOCIAN AL ESTRÉS SE INCLUYEN INFECCIONES, TRAUMA, CÁNCER, ALERGIA, AUTOINMUNIDAD Y ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS

tos estresados son más vulnerables a los tóxicos ambientales, tanto a nivel inmunitario como genético.

ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS

En relación con los trastornos psiquiátricos, las citoquinas parecen desempeñar un importante papel en patologías tales como la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer. Respecto a esta última, se ha observado un aumento de las interleucinas 1 y 6, que a su vez se han correlacionado con incrementos en la síntesis de proteínas amiloides, por lo que pueden considerarse uno de los factores determinantes de esta enfermedad.

Al abordar la relación entre trastornos psiquiátricos y sistema inmunitario, se observa que la depresión ha sido la enfermedad más estudiada en este ámbito, habiéndose observado en su desarrollo una disminución en la actividad de las células *natural killer* y en la respuesta a mitógenos. Por otra parte, la severidad de la depresión, la edad y el sexo del afectado también influyen en el funcionamiento del sistema inmunitario. Las alteraciones encontradas en los enfermos deprimidos podrían explicarse a partir de la alteración en la secreción de cortisol, sustancia que desempeña un importante papel en el funcionamiento del sistema inmunitario.



Neuronas.

En otro orden de cosas, está ampliamente aceptado que el marcador biológico más consistente en la depresión es la alteración del sueño, y especialmente el despertar precoz. Además, los problemas relacionados con el sueño están muy presentes en los síntomas de enfermedades como la fibromialgia y la fatiga crónica, a lo que hay que unir el actual ritmo de vida, que modifica de forma sustancial la calidad y la cantidad total de sueño. Precisamente otro de los factores que también inciden en la función inmunitaria es el ritmo vigilia/sueño. **Of**

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Gómez B, Escobar A. La psiconeuroinmunología: bases de la relación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario (consultado el 7 de mayo de 2008). Disponible en: <http://www.ejournal.unam.mx/revfacmed/no45-1/RFM45107.pdf>
- Heinze G. Mente-cerebro: sus señales y su repercusión en el sistema inmunológico. *Salud Mental*. 2001;24: 3-9.
- Klinger JC. Psiconeuroinmunología. Estrés y respuesta inmune. Grupo de Investigación en Inmunología y Enfermedades Infecciosas. Universidad del Cauca. Colombia. 2003 (consultado el 7 de mayo de 2008). Disponible en: <http://www.inmunoweb.unicauca.edu.co/psiconeuroinmunologia.htm>
- Klinger JC y col. La psiconeuroinmunología en el proceso salud enfermedad. *Colombia Médica*. 2005;2:120-9.
- Pérez A. Psiconeuroinmunología (consultado el 7 de mayo de 2008). Disponible en: http://webs.uvigo.es/endocrinologia/PDF%202004_05/psiconeuroendocrinologia_AVPBravo.pdf
- Solomon GF. Psiconeuroinmunología: sinopsis de su historia, evidencia y consecuencias. Segundo Congreso Virtual de Psiquiatría. *Interpsiquis*. 2001 (consultado el 7 de mayo de 2008). Disponible en: <http://www.biocognitive.com/images/pdf/Psiconeuroinmunologia%20Sinopsis%20de%20Historia,%20Evidencia%20y%20Consecuencias.pdf>