



REVISIÓN

Psiconeuroinmunología: hacia la transdisciplinariedad en la salud



David Sánchez-Teruel^{a,*} y María Auxiliadora Robles-Bello^b

^a Departamento de Psicología, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

^b Departamento de Psicología, Universidad de Jaén, Jaén, España

PALABRAS CLAVE

Psiconeuroinmunología;
Ciencias de la salud;
Epigenética;
Marcadores
bioconductuales

Resumen El propósito de este estudio fue analizar los biomarcadores conductuales dentro de las ciencias de la salud. Se han revisado aportaciones clásicas y recientes de la Psiconeuroinmunología que ilustran la importancia de los factores psicosociales que modulan determinadas funciones y sistemas biológicos ofreciendo una perspectiva epigenética sobre la salud y la enfermedad. Los resultados obtenidos confirman la modulación de los sistemas inmunitario e inflamatorio por factores psicosociales y proponen vías sumativas de intervención a problemas de salud con alta tasa de prevalencia y mortalidad. Se discuten los resultados de investigaciones revisadas al ofrecer pistas importantes para legisladores, profesionales y estudiantes de ciencias de la salud. Además, se reflexiona sobre los retos y oportunidades para investigadores y docentes del área sanitaria interesados en la etiopatogenia del binomio mente-cuerpo y se abren nuevas perspectivas futuras de trabajo.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Psychoneuroimmunology;
Health sciences;
Epigenetics;
Bio-behavioural
markers

Psychoneuroimmunology: Towards transdisciplinary health care

Abstract The purpose of this study was to analyse behavioural biomarkers within the health sciences. Recent and classic contributions of Psychoneuroimmunology have been reviewed, illustrating the importance of psychosocial factors that modulate certain functions and biological systems offering an epigenetic perspective on health and disease. The obtained results confirm the modulation of the immune and inflammatory systems by psychosocial factors, proposing summative ways of intervention to health problems with high prevalence and mortality rate. The results of the reviewed research are discussed, offering important clues to legislators, professionals and students of health sciences. It also reflects on the challenges and opportunities for researchers and teachers in the health area interested in the aetiopathogenesis of the mind-body binomial, and the opening of new future perspectives of work.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dsteruel@uco.es (D. Sánchez-Teruel).

Introducción

Desde hace varias décadas se ha informado que los fenómenos de salud y enfermedad son procesos dinámicos¹ que deben llevar implícito el análisis de las influencias de factores psicosociales. La predisposición genética, incluso, puede verse modificada por los factores ambientales y socioculturales a la hora de expresarse o de no hacerlo². Estos datos fueron confirmados años después por investigaciones relativas al cáncer³, a enfermedades neurodegenerativas⁴ o sobre trastornos cardiovasculares⁵. De hecho, administraciones sanitarias internacionales alertan de que algunas variables psicosociales predisponen a la enfermedad física y deterioran la calidad de vida⁶. En estudios anteriores en los que participaron 30 ministerios de salud de todos los continentes⁷ se estimaba que para el 2020 el estrés sería la causa principal de muerte, y se vinculaba en primer lugar a afecciones cardiovasculares y a trastornos del estado de ánimo como la depresión, con su consecuente mayor riesgo de muerte, el suicidio⁸. Existe, por lo tanto, una necesidad urgente de diseminar el conocimiento científico disponible, implementarlo en las políticas de prevención de enfermedades y promoción de la salud y evaluar sus resultados⁹. Sin embargo, actualmente la formación médica y las evaluaciones sanitarias en la práctica clínica asumen de forma parcial este aspecto transdisciplinar de la salud.

Hoy día el modelo biopsicosocial parece estar alejado de la formación académica y posgraduada de los profesionales sanitarios en España¹⁰. En este país la mayoría de las universidades públicas parecen presentar, en titulaciones como Medicina¹¹, alguna asignatura relacionada con la Pedagogía o las Humanidades. En concreto, con la denominación Psicología Médica o Humanidades Médicas. Sin embargo, dichas asignaturas son impartidas por departamentos de ciencias de la salud, y no por departamentos de ciencias del comportamiento (Psicología) o departamentos de humanidades y ciencias sociales (Pedagogía, Trabajo Social). Por indicar solo algunos ejemplos de esta realidad, se puede observar el plan de estudios de la Universidad Autónoma de Barcelona¹², Universidad Complutense de Madrid¹³, Universidad de Valencia¹⁴, Universidad de Granada¹⁵ o de la Universidad del País Vasco¹⁶. Tal situación ha promovido que aspectos como la humanización en los procesos de salud-enfermedad o que los aspectos psicosociales sanitarios hayan tenido que ser recordados por algunos autores en revistas especializadas¹⁷.

En este trabajo se revisan diversas investigaciones relacionadas con la Psiconeuroinmunología, desde los estudios clásicos hasta los más actuales, para concienciar del impacto de factores psicosociales sobre los procesos de salud y enfermedad, planteando la imperiosa necesidad de coordinación transdisciplinar de diversas especialidades como única vía para conocer la etiopatogenia de algunas enfermedades con alta prevalencia y altas tasas de mortalidad.

Origen de la transdisciplinariedad en salud

Hoy día nadie discute que existen diversos sistemas biológicos especialmente susceptibles a la influencia de variables psicosociales^{18,19}. Sin embargo, estudios clásicos con ratas ya alertaban sobre esta realidad^{20,21}. Ader y Cohen²⁰

ofrecieron hallazgos sobre la posibilidad de suprimir las respuestas de anticuerpos y mejorar dichas respuestas mediante protocolos de acondicionamiento conductual. Estudios similares fueron llevados a cabo por Nagy y Berczi²¹, que demostraron que la supervivencia de injertos de piel también se prolongaba en ratas hipofisectomizadas en comparación con los controles. Estos resultados ofrecieron las primeras indicaciones de que la comunicación entre el cerebro y el sistema inmunitario era bidireccional²². Otros estudios fueron mostrando que el sistema gastrointestinal²³, el inmunológico²⁴, el respiratorio²⁵, el cardiovascular²⁶, por nombrar algunos, estaban modulados por factores psicosociales y, en concreto, por el estrés.

En esta línea, algunos investigadores comprobaron que incluso las técnicas diagnósticas más sofisticadas no eran suficientes para explicar la variabilidad de algunos síntomas gastrointestinales, o cómo los pacientes a través de su experiencia y su conducta los relataban²³, y encontraron evidencias al respecto en enfermedades gastrointestinales como el reflujo gastroesofágico, el dolor crónico abdominal o la enfermedad de Crohn. Otros estudios se ocuparon de mostrar la posible asociación existente entre factores psicológicos y el sistema inmunitario²⁰. La asociación entre experiencias vitales estresantes y los cambios en la función inmunológica no permitían en ese momento histórico establecer una relación causal entre situaciones adversas, sistema inmunitario y enfermedad. Sin embargo, algunos años después se han descrito relaciones importantes entre estos aspectos y se ha comenzado a comprender cómo los factores psicosociales modulan el funcionamiento biológico del sistema inmunológico^{27,28}.

En esta línea, surgió un núcleo importante de estudios correlacionales que asociaron el estrés social crónico con un aumento en el riesgo de contraer enfermedades infecciosas²⁵. Se trataba de estudios prospectivos donde ocurren de manera natural infecciones o procesos de inicio vírico en los que las valoraciones psicológicas iban seguidas de exposiciones intencionales a un virus respiratorio. Otros estudios han demostrado la asociación entre estatus socioeconómico bajo y un peor estado de salud²⁹. También estudios experimentales que analizan el efecto de eventos estresantes prolongados en la susceptibilidad de desarrollar infecciones en animales son clarificadores al respecto^{30,31}. Así, se analizaron los efectos de un estresor social prolongado sobre la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad en primates³². La conclusión del estudio fue que los animales con bajo estatus social tuvieron un mayor riesgo a la infección que los de alto estatus. También se descubrió que las experiencias psicosociales adversas, que probablemente producían un estado de alto estrés en monos, se asociaban con una supervivencia más corta³³.

Todos estos resultados, la mayoría en animales y algunos en humanos, parecían mostrar la influencia de variables relacionadas con las ciencias de la conducta o las ciencias sociales sobre la salud física. Por lo tanto, se empezaba a vislumbrar que los aspectos psicosociales tienen un importante efecto modulador sobre la respuesta biológica de algunos sistemas y órganos (ver [tabla 1](#)).

En los estudios clásicos de la modulación mente-cuerpo ([tabla 1](#)) también se valoró si el impacto emocional de la intensidad del evento adverso influía de forma directa en el efecto sobre algunos sistemas biológicos como el sistema

Tabla 1 Algunos ejemplos de influencia de factores psicosociales sobre sistemas biológicos

Estímulo	Proceso psicosocial	Proceso biológico	Influencia conocida	Referencia
Situaciones adversas (examen)	Estrés	Sistema inmunitario	Modula la producción de citosinas (o citocinas) proinflamatorias	Kiecolt-Glaser y Glaser ³⁴ Marucha et al. ³⁵
Situaciones adversas (terremoto)	Estrés	Sistema inmunitario	Miedo a consecuencias de situaciones adversas altos niveles de CD3+ y CD8+	Ironson et al. ³⁶ Solomon et al. ³⁷
Situaciones experimentales	Estrés	Sistema inflamatorio	Importancia de la relajación en la inhibición de la inflamación neurogénica provocada por la capsaicina	Lutgendorf et al. ³⁸
Situaciones adversas	Estrés	Sistema endocrino	Envejecimiento celular	Lutgendorf y Costanzo ³⁹

Fuente: Elaboración propia.

inmunitario. Los resultados^{34,35} señalaban que incluso un estresor o acontecimiento poco trascendente y relativamente benigno como un examen puede tener consecuencias significativas para la cura de una herida. Otros estudios en humanos expuestos a situaciones adversas de mayor intensidad emocional como los desastres naturales^{36,37} mostraron que la tensión consecuencia de la exposición a estas situaciones adversas no se debía al impacto del desastre en sí mismo, sino a hechos como la pérdida de hogar, los cambios económicos y la posibilidad de cambiar de trabajo y casa, con altos niveles de CD3+ y CD8+. Las respuestas conductuales a los desastres incluyeron cambios de sueño, cambio en las conductas alimentarias y abuso de sustancias adictivas, como el tabaco, así como cambios en la actividad física. Otros estudios más recientes encontraron que las respuestas exageradas de citocinas pueden inhibir el aprendizaje y la memoria, lo que indica que existe un nivel «óptimo» de producción de citocinas que es adaptativo para los seres vivos en su proceso de salud⁴⁰. Este modesto aumento en la producción de citocinas, en lugar de ser maladaptativo, es crítico para el aprendizaje y el afrontamiento resiliente humano ante la adversidad.

Todos estos estudios empezaron a producir un cambio importante de paradigma en la visión sobre procesos patógenos graves que afectan a diversos sistemas biológicos⁴¹. En concreto, fueron el germen de la Psiconeuroinmunología (PNI) como un novedoso campo científico interdisciplinar que examina la relación de la mente (pensamientos, emociones, conducta y contexto) con los sistemas neurológico, endocrino e inmunitario del paciente mediante el examen de parámetros críticos (efectos del estrés mental en la cicatrización de heridas y tasas de infección)⁴².

Desarrollo de la Psiconeuroinmunología

Junto con los estudios clásicos anteriores, la aportación de Lutgendorf⁴³ también fue determinante para el desarrollo de este nuevo paradigma dentro de las ciencias de la salud. Este autor y sus colaboradores hallaron asociaciones significativas entre variables psicosociales de riesgo (ansiedad, ira y angustia) y protectoras (apoyo social) y la respuesta

inmunitaria en pacientes con cáncer de ovario. En concreto, este estudio mostró resultados sorprendentes, puesto que las variables psicosociales (de riesgo y protectoras) modulaban cambios en la respuesta inmune celular, no solo en la sangre periférica, sino también a nivel tumoral. Estas relaciones fueron más fuertes en los linfocitos infiltrantes del tumor, por lo que estos hallazgos fueron una prueba de la influencia psicosocial en el microambiente tumoral. Este estudio marcó una importante transición contextual en los avances en la biología de las células cancerosas y un cambio clave en la apreciación emergente para los tejidos diana modulados por factores contextuales en que se desarrollan los tumores⁴⁴. Estudios más recientes de revisión sobre cáncer apuntan hacia esta dirección⁴⁵⁻⁴⁷.

En esta línea, otros estudios han mostrado como el tabaquismo (conducta) en personas con VIH intensifica el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas e incrementa la probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón o trastornos obstructivos pulmonares en mayor medida que los riesgos propios de la enfermedad sistémica que presentan⁴⁸. También se ha comprobado que los tratamientos conductuales contra el estrés que mejoran el sueño tienen la capacidad potencial de reducir los marcadores sistémicos, celulares y genómicos de la inflamación, con implicaciones para el riesgo cardiovascular o de otras enfermedades inflamatorias⁴⁹.

Todos estos hallazgos proporcionan la base celular necesaria para conectar el sistema inmunológico y el cerebro y, además, sugieren una rica interdependencia del sistema inmunológico y el sistema nervioso para la función psicológica saludable, es decir, lo que se ha venido en denominar estudios sobre la interdependencia mente-cuerpo^{19,50}. De este hecho se derivan varios ejemplos. Por un lado, los estudios sobre inmunoterapia, en los que algunos autores plantean que existen poderosos vínculos entre el cerebro y el sistema inmunológico y que los factores psicosociales pueden influir directamente en la salud a través del comportamiento⁵¹. Otros autores van más allá y opinan que el cerebro ya no gobierna el sistema inmunológico, sino que las conductas y emociones son gobernadas por mecanismos inmunes periféricos⁵². Lo que sí parece claro es que este cambio teórico en la jerarquía mente-cuerpo no minimiza

la importancia de los factores psicosociales para la regulación inmune, como lo demuestra la reciente evidencia de que la interrupción de esta función por el estrés psicológico perjudica la cicatrización de heridas⁵³ o que las respuestas conductuales son la clave para activar las vías neuroendocrinas y autonómicas que, a su vez, modulan el sistema inmunológico y tienen implicaciones para la susceptibilidad a una variedad de enfermedades⁵⁴⁻⁵⁷. Todos estos cambios también preconizan un efecto sinérgico sobre la regulación negativa del sistema nervioso simpático, al causar disminución de la respuesta génica proinflamatoria⁵¹. De hecho, algunos autores alertan sobre la imperiosa necesidad de una mayor implicación en políticas sanitarias acompañadas de investigaciones integradas, multinivel y multidisciplinarias sobre la importancia de los procesos inflamatorios y su graduación en enfermedades con alta tasa de morbilidad⁵⁸.

Otro ejemplo del desarrollo de la investigación sobre la interdependencia mente-cuerpo se encuentra en la microglia, que son los macrófagos residentes del cerebro y que forman parte de su sistema inmune. Además, proporcionan funciones de vigilancia y reparación de tejido dañado y juegan un papel esencial en el cerebro no lesionado para promover el desarrollo neurológico normal y saludable. El estudio de la microglia también está ganando rápidamente atención dentro de la PNI debido a su posible papel en el desarrollo de trastornos psicopatológicos, por ejemplo, en la inmadurez del desarrollo cerebral⁵⁹, ya que es precursora del desarrollo temprano del cerebro⁶⁰, por lo que puede estar implicada en el origen de algunos trastornos como el autismo⁶¹ o en la enfermedad de Alzheimer^{62,63}.

La Psiconeuroinmunología: presente y futuro en las ciencias de la salud

La riqueza de estudios mente-cuerpo que ahora están disponibles indican que ya no es sensato investigar si hay vínculos estrés-cerebro/comportamiento-inmunológico, es decir, ya no se contempla la existencia de interacciones entre estos sistemas como una hipótesis⁶⁴. Muy al contrario, la investigación contemporánea actual se centra más en los mecanismos y la consideración de fenotipos particulares que pueden ser de interés para las ciencias médicas con el apoyo de las ciencias sociales y de la conducta, con la intención de alentar a los proveedores de atención primaria a promover la reducción de factores psicosociales de riesgo y traducir la evidencia a la práctica mediante la recomendación de terapias psicológicas y corporales⁶⁵.

En esta línea, existen pruebas recientes sobre el proceso endocrino-fetal relacionadas con el estrés y los procesos inmunológico/inflamatorio que pueden mediar los efectos de varias condiciones adversas durante el embarazo en el embrión humano en desarrollo⁶⁶. La acumulación de evidencia experimental indica que el estrés psicosocial materno durante el embarazo representa una condición que puede afectar negativamente al niño en desarrollo, con importantes implicaciones para una amplia gama de resultados patológicos en la salud física y mental del feto (y que modela, a su vez, las respuestas fenotípicas a condiciones de riesgo endógenas y exógenas en etapas adultas)^{64,67}. De hecho, uno de los hallazgos recientes más destacados es que durante el embarazo la morfología del

cerebro en las mujeres cambia hasta 2 años después del proceso de parto⁶⁸. Este estudio longitudinal durante 5 años mediante análisis de imágenes de resonancia magnética⁶⁹ mostró que en las mujeres primerizas se reduce el volumen de la materia gris en regiones cerebrales implicadas en la cognición social (en concreto, en la línea media cortical anterior y posterior, así como en secciones específicas de la corteza prefrontal y temporal), al contrario que en aquellas otras que nunca habían estado embarazadas. Parte de estas regiones se activan cuando la mujer observa la imagen de su bebé, por lo que parece ser que estos cambios estructurales en el cerebro pretenden afrontar adecuadamente los retos que supone la maternidad y potenciar una respuesta eficiente ante las necesidades del recién nacido.

Por otro lado, en el ámbito de la salud mental también se han encontrado diferencias individuales en sistemas genéticos relevantes de regulación del estrés que interactúan tanto con factores estresantes psicosociales tempranos como actuales en la aparición de enfermedades mentales graves como la psicosis⁷⁰. Otros estudios hallaron que las relaciones sociales negativas en niños expuestos a situaciones de guerra modulan, a través de las cogniciones postraumáticas, la intensidad de los factores de riesgo del trastorno de estrés postraumático⁷¹. La PNI nos informa de que estos factores epigenéticos del estrés temprano podrían explicar el envejecimiento biológico acelerado y la morbilidad médica asociada a la aparición de trastornos cardiovasculares, poniendo el énfasis en los procesos implicados en la inflamación y funcionamiento inmune⁷². De hecho, existen diversos estudios que abren la puerta a la utilización de nuevas vías de tratamiento farmacológico dirigidas al sistema inmunológico para la depresión⁷³ o la esquizofrenia⁷⁴, e incluso para actuaciones preventivas de estos trastornos mentales graves⁷⁵. A todos estos procedimientos se ha dado en denominarlos inmunoterapia porque abren nuevas vías de intervención en tratamientos farmacológicos clásicos de trastornos mentales graves que no producían los efectos deseados, proponiendo posibles explicaciones a dicha inefectividad terapéutica en procesos inmunitarios e inflamatorios periféricos y centrales^{76,77}. Todo este cuerpo de conocimiento aportado por la PNI podría traer en el futuro importantes avances en la concepción de vulnerabilidad-protección, cambios en los mecanismos etiopatogénicos y de diagnóstico y complementos inmunológicos o antiinflamatorios al tratamiento de algunos trastornos mentales graves^{78,79}.

Los estudios de la PNI en poblaciones de riesgo serán útiles para la prevención y el tratamiento de un espectro de enfermedades que comparten vínculos comunes⁸⁰. En este sentido, algunas investigaciones han mostrado que los trastornos comórbidos del estado de ánimo, la ansiedad y el uso de sustancias interfieren con la adherencia al tratamiento antirretroviral en personas con VIH. De ahí que se sea necesario implementar intervenciones psicosociales como coadyuvantes a la intervención sistémica de estos pacientes para potenciar su eficacia⁸¹. Resultados de algunos estudios han mostrado como el entrenamiento en atención plena amortigua los descensos en linfocitos T CD4+ en adultos infectados con VIH⁸². Y también parece ser que las actividades grupales físicas, como los juegos deportivos o recreativos, pueden mejorar los factores psicosociales y generar efectos beneficiosos sobre la salud inmunológica

para las personas que viven con esta enfermedad⁸³. Sin embargo, la literatura consultada no parece aclarar si dichas mejoras en pacientes con VIH provienen de la estimulación de una única vía de intervención (adherencia a antirretrovirales) o del efecto protector de varias vías (adherencia a antirretrovirales más incremento de salud psicosocial). Otros estudios también han encontrado resultados similares en pacientes con otro tipo de infecciones, en los que variables de riesgo psicosocial junto a niveles socioeconómicos bajos se asociaron a mayores niveles de anticuerpos como resultado de la activación viral⁸⁴. De ahí que sea necesario un cambio de perspectiva en la medicina de la mano de la PNI para la comprensión de las correlaciones entre varios sistemas y diferentes niveles para la identificación de los elementos básicos del marco psicoimmunofisiológico⁸⁰.

Este proceso de cambio de perspectiva empieza a implementarse en la investigación sobre otras enfermedades como el cáncer⁸⁵. Un ejemplo de ello son los resultados que muestran que existe un fenotipo proinflamatorio en sobrevivientes de cáncer expuestos a situaciones de soledad durante la fase crítica de la enfermedad en comparación con otros sobrevivientes no expuestos⁸⁶. Otros estudios han alertado sobre la imperiosa necesidad de complementar las terapias clásicas en pacientes de cáncer con terapias psicosociales (en concreto cognitivo-conductual y terapias alternativas), pero además alertan a investigadores de estas áreas de conocimiento que desarrollen medidas de resultado que puedan ser comparables⁸⁷. Para ello es clave la coordinación, integración y transdisciplinariedad de diversas especialidades biopsicosociales en la valoración de biomarcadores conductuales en estudios sobre cáncer, y para así promover un cuerpo de conocimiento más cercano a la realidad de esta enfermedad. Algunos estudios sobre pacientes con cáncer ya están logrando esta realidad, puesto que han logrado relacionar biomarcadores claves con variables psicosociales más específicas como el bienestar eudaimónico⁸⁸, el apoyo social⁸⁹, la espiritualidad o atención plena⁸⁵ o la autorregulación y el afrontamiento activo⁹⁰. Estos resultados confirman la imperiosa necesidad de que los profesionales de la salud estén alerta ante los problemas psicosociales a los que se enfrentan los sobrevivientes de cáncer, puesto que así se proporcionan intervenciones no solo para sobrevivir sino también para que mejoren su calidad de vida a medio y largo plazo⁹¹.

Conclusión

El último cambio de siglo ha dado lugar a una considerable transformación en la comprensión de la enfermedad y en los cuidados sobre la salud. Los datos de los estudios planteados en este artículo de revisión, algunos desde hace más de 30 años^{20,21,30}, indican que existe una continua interacción entre la mente y el cuerpo que modula mecanismos etiopatogénicos de carácter puramente biológico^{34,37,53,54}. Este hecho abre unas perspectivas asombrosas en el ámbito de la plasticidad neurobiológica y hace vislumbrar un cambio de perspectiva en las ciencias médicas. Algunos estudios⁶⁸ van más allá, al proponer la existencia de cambios bioestructurales modulados por factores psicosociales que podrían modificar la función de órganos concretos, del mismo modo que se puede reducir la hipertrofia del corazón con fárma-

cos e influir en su funcionamiento. Sin embargo, todavía la medicina y las ciencias sociales y de la conducta presentan en su mayoría estudios exclusivamente centrados en sus áreas de conocimiento y en medidas propias, tal y como han planteado estudios previos⁸⁷, analizando realidades parcializadas sobre los procesos de salud y enfermedad. Estos aspectos potencian el que todavía no se haya implementado en los sistemas de salud pública lo que se ha venido en denominar por algunos autores como transición de la medicina centrada en la enfermedad a la medicina centrada en el paciente⁸⁰. Esta realidad también podría ser explicada por que las prácticas actuales de atención a la salud están indebidamente guiadas por prioridades económicas, lo que implementa una escasa apuesta legislativa en políticas sanitarias para promocionar la investigación biomédica integrada (mente-cuerpo) en muchos países de nuestro entorno.

En esta línea, en algunos países europeos como España existen escasos grupos de investigación sobre bioconducta⁹²⁻⁹⁴. Este aspecto hace reflexionar sobre si la educación sanitaria y en ciencias del comportamiento está siendo planteada en este país desde un punto de vista transdisciplinar, tal y como muestran los resultados de investigaciones recientes provenientes de la PNI. Estos resultados ofrecen nuevas vías de trabajo e investigación, pero se hace necesario un esfuerzo concertado para utilizar enfoques comunes con respecto a las poblaciones, descripciones de terapias (incluyendo componentes y actividades involucradas), instrumentos psicométricos para medidas psicosociales y biomarcadores para resultados neuroendocrino-inmunes. Como han planteado algunos autores, esta cooperación transdisciplinar, además de brindar nuevas perspectivas, enfatiza la importancia de capacitar a psicólogos de manera más amplia para que sean actores centrales y esenciales en el avance de la salud, no solo de la mental, sino también de la física⁹⁵. Pero, además, los profesionales de la salud de diferentes disciplinas médicas deben recibir formación en grado o posgrado en aspectos psicosociales por expertos profesionales de las ciencias del comportamiento para afrontar adecuadamente enfermedades físicas que están moduladas por factores psicosociales⁹⁶⁻⁹⁸. Todos estos esfuerzos combinados en el ámbito académico y en la práctica profesional contribuirán a la construcción de un campo de conocimiento empírico convincente, con base en la evidencia, para mostrar la efectividad de las terapias psicosociales como complemento a las terapias biológicas específicas en enfermedades concretas, donde estos aspectos parece que modulan su origen patogénico^{72,78,80,82,85,87}.

Esta información, además, puede ayudar a los profesionales de la salud y a los investigadores interesados en enfoques integradores a evaluar el uso de terapias psicosociales en el estándar de atención a los procesos de salud que vienen modulados por aspectos psicosociales. Puesto que la investigación ya lo ha demostrado, ahora es el turno de los responsables universitarios y legisladores para promover mecanismos que integren la Bioética, Neurología-Immunología, la Psicología/Psiquiatría y las Ciencias Sociales dentro de los ámbitos académicos y hospitalarios. Solo la unión de todas estas disciplinas creará nuevas vías de trabajo y cooperación ----podría ser el inicio para la verdadera cura de muchas enfermedades que afectan a nuestras sociedades y cuyos mecanismos etiopatogénicos siguen siendo un misterio.

Agradecimientos

Al Dr. Salvador Hernández Márquez y a la enfermera Mercedes Calle Palazuelos del Hospital Universitario San Agustín de Linares (Jaén): con estos profesionales los aspectos humanos se convierten en hechos dentro de los procesos de salud-enfermedad.

Bibliografía

- Engel GL. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196:129–36.
- Oblitas L, Becoña E. *Psicología de la salud*. México: Plaza y Valdés; 2000.
- Kanwal R, Gupta K, Gupta S. Cancer epigenetics: An introduction. *Methods Mol Biol*. 2015;1238:3–25, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-1804-1_1
- Qureshi IA, Mehler MF. Epigenetic mechanisms underlying the pathogenesis of neurogenetic diseases. *Neurotherapeutics*. 2014;11:708–20, <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-014-0302-1>
- Zhao W, Liu L, Pan B, Xu Y, Zhu J, Nan C, et al. Epigenetic regulation of cardiac myofibril gene expression during heart development. *Cardiovasc Toxicol*. 2015;15:203–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s12012-014-9278-7>
- World Health Organization. World Health Organization and Calouste Gulbenkian Foundation. *Social determinants of mental health*. Geneva: World Health Organization; 2014.
- World Health Organization. *World health report 2001*. Ginebra: World Health Organization; 2001.
- Sánchez-Teruel D. Variables sociodemográficas y biopsicosociales relacionadas con la conducta suicida. En: Muela-Martínez J, García-León A, Medina A, editores. *Perspectivas en Psicología aplicada*. Jaén: Centro Asociado a la Universidad Nacional de Educación a Distancia Andrés de Vandelvira; 2012. p. 61–78.
- Levi L. Working life and mental health - A challenge to psychiatry? *World Psychiatry*. 2005;4:53–7.
- Carreras J. Diseño de nuevos planes de estudios en el contexto del Espacio Europeo de Educación Superior (II). Perfil profesional del graduado en Medicina. *Educ Med*. 2008;11:113–23.
- Orden ECI/332/2008 de 13 de febrero, por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios que habiliten para el ejercicio de la profesión regulada de médico. (Boletín Oficial del Estado número 40, de 15-2-08).
- Grado de medicina [en línea]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2017 [consultado 11 dic 2017]. Disponible en: <http://www.uab.cat/web/estudiar/listado-de-grados/plan-de-estudios/estructura-del-plan-de-estudios/medicina-1345467893054.html?param1=1263281708763>
- Grado en Medicina [en línea]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2017 [consultado 11 dic 2017]. Disponible en: <https://www.ucm.es/estudios/grado-medicina-plan>
- Grado en Medicina [en línea]. Valencia: Universidad de Valencia; 2017 [consultado 11 dic 2017]. Disponible en: <https://www.uv.es/uvweb/universidad/es/estudios-grado/oferta-grados/oferta-grados/grado-medicina-1285846094474/Titulacio.html?id=1285847387054&plantilla=UV/Page/TPGDetail&p2=2>
- Grado en Medicina [en línea]. Granada: Universidad de Granada; 2017 [consultado 11 dic 2017]. Disponible en: <http://grados.ugr.es/medicina/pages/infoacademica/estudios>
- Grado en Medicina [en línea]. País Vasco: Universidad del País Vasco; 2017 [consultado 11 dic 2017]. Disponible en: <https://www.ehu.eus/es/web/medikuntza-odontologia/medikuntza-ikasketak/irakasgaiak>
- Sánchez-González MA. El humanismo y la enseñanza de las humanidades médicas. *Educ Med*. 2017;18:212–8.
- Bower JE, Irwin MR. Mind-body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain Behav Immun*. 2016;51:1–11.
- Demas GE, Carlton ED. Ecoimmunology for Psychoneuroimmunologists: Considering context in neuroendocrine-immune-behavior interactions. *Brain Behav Immun*. 2015;0:9–16.
- Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med*. 1975;37:333–40.
- Nagy E, Berczi I. Immunodeficiency in hypophysectomized rats. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1978;89:530–7.
- Besedovsky HO, del Rey A, Sorkin E, Lotz W, Schwulera U. (1985) Lymphoid cells produce an immunoregulatory glucocorticoid increasing factor (GIF) acting through the pituitary gland. *Clin Exp Immunol*. 1985;59:622–8.
- Douglass A, Drossman MD. Presidential address: Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *Psychosom Med*. 1998;60:258–67.
- Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*. 1995;345:99–103.
- Cohen S, Williamson G. Stress and infectious disease in humans. *Psychol Bull*. 1991;109:5–24.
- Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, Vita JA, Ryan TJ, Ganz P, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med*. 1991;325:1551–6.
- Nott KH, Vedhara K, Spickett GP. Psychology, immunology, and HIV. *Psychoneuroendocrinology*. 1995;20:451–74.
- Glaser R, Rabin B, Chesney M, Cohen S, Natelson B. Stress-induced immunomodulation. Implications for infectious diseases? *JAMA*. 1999;281:268–70.
- Anderson NB, Armstead CA. Toward understanding the association of socioeconomic status and health: A new challenge for the biopsychosocial approach. *Psychosom Med*. 1995;57:213–25.
- Sade DS. Determinants of dominance in a group of free ranging rhesus monkeys. En: Altmann S, editor. *Social communication among primates*. Chicago: University of Chicago Press; 1967. p. 99–114.
- Shively C, Kaplan J. Effects of social factors on adrenal weight and relates physiology of *Macaca fascicularis*. *Physiol Behav*. 1984;33:777–82.
- Cohen S, Line S, Manuck S, Rabin BS, Heise E, Kaplan J. Chronic social stress. Social status, and susceptibility to upper respiratory infections in nonhuman primates. *Psychosom Med*. 1997;59:213–21.
- Capitaino JP, Lerche NW. Social separation, housing relocation, and survival in simian AIDS: A retrospective analysis. *Psychosom Med*. 1998;60:235–44.
- Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Stress and the immune system: Human studies. *Am J Psychiatry*. 1991;11:169–80.
- Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosom Med*. 1998;60:362–5.
- Ironson G, Wynings C, Schneiderman N. Posttraumatic stress symptoms, intrusive thoughts, loss and immune function after Hurricane Andrew. *Psychosom Med*. 1997;59:128–41.
- Solomon GF, Segerstrom SC, Grohr P. Shaking up immunity: Psychological and immunologic changes after a natural disaster. *Psychosom Med*. 1997;59:114–27.
- Lutgendorf SK, Logan H, Kirchner MS, Rothrock MA, Svengalis BA, Iverson K, et al. Effects and stress on the capsaicin-induced local inflammatory response. *Psychosom Med*. 2000;62:524–34.
- Lutgendorf SK, Costanzo ES. Psychoneuroimmunology and health psychology: An integrative model. *Brain Behav Immun*. 2003;17:225–32.

40. Bilbo SD, Schwarz JM. The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33:267–86.
41. Irwin MR. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. *Brain Behav Immun.* 2008;22:129–39.
42. Ulvestad E. Psychoneuroimmunology: The experiential dimension. *Methods Mol Biol.* 2012;934:21–37.
43. Lutgendorf SK, Sood AK, Anderson B, McGinn S, Maiseri H, Dao M, et al. Social support, distress, and natural killer cell activity in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:7106–13.
44. Marx J. Cancer biology. All in the stroma: cancer's Cosa Nostra. *Science.* 2008;320:38–41.
45. Green-McDonald P, O'Connell M, Lutgendorf SK. Psychoneuroimmunology and cancer: A decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain Behav Immun.* 2013;30:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.01.003>
46. Hulett JM, Armer JM. A systematic review of spiritually based interventions and psychoneuroimmunological outcomes in breast cancer survivorship. *Integr Cancer Ther.* 2016;15:405–23.
47. Richtig E, Trapp M, Kapfhammer HP, Jenull B, Richtig G, Trapp EM. The importance of a biopsychosocial approach in melanoma research. Experiences from a single-center multidisciplinary melanoma working group in Middle-Europe. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:51–4, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2426>
48. Rossouw TM, Anderson R, Feldman C. Impact of HIV infection and smoking on lung immunity and related disorders. *Eur Respir J.* 2015;46:1781–95.
49. Irwin MR. Why sleep is important for health: A psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:143–72.
50. Schwartz M, Kipnis JA. conceptual revolution in the relationships between the brain and immunity. *Brain Behav Immun.* 2011;25:817–9.
51. Morgan N, Irwin MR, Chung M, Wang C. The effects of mind-body therapies on the immune system: Meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9:e100903.
52. Pariante CM. Psychoneuroimmunology or Immunopsychiatry? *Lancet.* 2015;2:197–9.
53. Gouin JP, Kiecolt-Glaser JK. The impact of psychological stress on wound healing: Methods and mechanisms. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31:81–93.
54. Antoni MH, Schneiderman N, Penedo F. Behavioral interventions: Immunologic mediators and disease outcomes. En: Ader R, editor. *Psychoneuroimmunology*, 1. Oxford: Elsevier Academic Press; 2007. p. 675–704.
55. Haaland DA, Sabljic TF, Baribeau DA, Mukovozov IM, Hart LE. Is regular exercise a friend or foe of the aging immune system? A systematic review. *Clin J Sport Med.* 2008;18:539–48.
56. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, et al. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1630–3.
57. Wang C. Role of tai chi in the treatment of rheumatologic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:598–603.
58. Slavich GM. Understanding inflammation, its regulation, and relevance for health: A top scientific and public priority. *Brain Behav Immun.* 2015;45:13–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2014.10.012>
59. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science.* 2011;333:1456–8.
60. Cunningham CL, Martínez-Cerdeño V, Noctor SC. Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex. *J Neurosci.* 2013;33:4216–33.
61. Suzuki K, Nakamura S, Morimoto M, Fujii K, Noda NN, Inagaki F, et al. Proteomic profiling of autophagosome cargo in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One.* 2014;9:e91651.
62. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14:388–405.
63. Suárez-Calvet M, Araque MA, Kleinberger G, Bateman RJ, Fagan AM, Morris JC, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Early changes in CSF sTREM2 in dominantly inherited Alzheimer's disease occur after amyloid deposition and neuronal injury. *Sci Transl Med.* 2016;8, 369ra178.
64. O'Connor TG, Moynihan JA, Caserta MT. Annual Research Review: The neuroinflammation hypothesis for stress and psychopathology in children: Developmental psychoneuroimmunology. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55:615–31.
65. Pearson T. Stopping the tsunami of stress in primary care. *J Nurse Pract.* 2015;40:1–6, <http://dx.doi.org/10.1097/01.NPR.0000473070.88755.ef>
66. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;62:366–75.
67. Sherer ML, Posillico CK, Schwarz JM. The Psychoneuroimmunology of pregnancy. *Front Neuroendocrinol.* 2017. pii: S0091-3022(17):30066-3. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.10.006.
68. Hoekzema E, Barba-Müller E, Pozzobon C, Picado M, Lucco F, García-García D, et al. Pregnancy involves long-lasting changes in human brain structure. *Nat Neurosci.* 2017;2:287–96, <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4458>
69. Hannestad J. The application of PET imaging in Psychoneuroimmunology research. En: Qing Yan. *Psychoneuroimmunology: Methods and protocols*. California: PharmTao; 2012. pp. 325–353. 10.1007/978-1-62703-071-7.17.
70. Cristobal-Narváez P, Sheinbaum T, Myin-Germeys I, Kwapil TR, de Castro-Catala M, Domínguez-Martínez T, et al. The role of stress-regulation genes in moderating the association of stress and daily-life psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;136:389–99, <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12789>
71. Palosaari E, Punamäki RL, Peltonen K, Diab M, Qouta SR. Negative social relationships predict posttraumatic stress symptoms among war-affected children via posttraumatic cognitions. *J Abnorm Child Psychol.* 2016;44:845–57, <http://dx.doi.org/10.1007/s10802-015-0070-3>
72. Wolf EJ, Morrison FG. Traumatic stress and accelerated cellular aging: From epigenetics to cardiometabolic disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19:75, <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-017-0823-5>
73. Tanyi RA, Berk LS, Lee JW, Boyd K, Aréchiga A. The effects of a psychoneuroimmunology (PNI) based lifestyle intervention in modifying the progression of depression in clinically depressed adults. *Int J Psychiatry Med.* 2011;42:151–66.
74. Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, Boukouaci W, Drancourt N, Dargel A, et al. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: A systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129:163–79.
75. Su KP, Lai HC, Yang HT, Su WP, Peng CY, Chang JP, et al. Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon-alpha-induced depression: Results from a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2014;76:559–66.
76. Khandaker GM, Dantzer R. Is there a role for immune-to-brain communication in schizophrenia? *Psychopharmacology.* 2016;233:1559–73, <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-015-3975-1>
77. Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology.* 2016;233:1623–36, <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-016-4214-0>
78. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19:55–63.

79. Soria V, Uribe J, Salvat-Pujol N, Palao D, Menchón JM, Labad J. Psychoneuroimmunology of mental disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017; pii: S1888-9891(17):30100-3. doi: 10.1016/j.rpsm.2017.07.006.
80. Yan Q. Translational implications of inflammatory biomarkers and cytokine networks in psychoneuroimmunology. *Methods Mol Biol.* 2012;934:105–20, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-62703-071-7_6
81. O'Cleirigh C, Safren S. Optimizing the effects of stress management interventions in HIV. *Health Psychol.* 2008;27:297–301, <http://dx.doi.org/10.1037/a0012607>
82. Creswell JD, Myers HF, Cole SW, Irwin MR. Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: a small randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 2009;23:184–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2008.07.004>
83. Ley C, Barrio MR. A narrative review of research on the effects of physical activity on people living with HIV and opportunities for health promotion in disadvantaged settings. *Afr J AIDS Res.* 2012;11:123–33, <http://dx.doi.org/10.2989/16085906.2012>
84. Rector JL, Dowd JB, Loerbroks A, Burns VE, Moss PA, Jarczok MN, et al. Consistent associations between measures of psychological stress and CMV antibody levels in a large occupational sample. *Brain Behav Immun.* 2014;38:133–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2014.01.012>
85. Hulett JM, Armer JM. A Systematic Review of Spiritually Based Interventions and Psychoneuroimmunological Outcomes in Breast Cancer Survivorship. *Integr Cancer Ther.* 2016;15:405–23. <https://doi.org/10.1177/1534735416636222>
86. Jaremka LM, Fagundes CP, Peng J, Bennett JM, Glaser R, Malarkey WB, et al. Loneliness promotes inflammation during acute stress. *Psychol Sci.* 2013;24:1089–97, <http://dx.doi.org/10.1177/0956797612464059>
87. Subnis UB, Starkweather AR, McCain NL, Brown RF. Psychosocial therapies for patients with cancer: A current review of interventions using psychoneuroimmunology-based outcome measures. *Integr Cancer Ther.* 2014;13:85–104, <http://dx.doi.org/10.1177/1534735413503548>
88. Davis LZ, Slavich GM, Thaker PH, Goodheart MJ, Bender DP, Dahmouch L, et al. Eudaimonic well-being and tumor norepinephrine in patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 2015;121:3543–50, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29516>
89. Muscatell KA, Eisenberger NI, Dutcher JM, Cole SW, Bower JE. Links between inflammation, amygdala reactivity, and social support in breast cancer survivors. *Brain Behav Immun.* 2016;53:34–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.09.008>
90. Hoyt MA, Gamarel KE, Saigal CS, Stanton AL. Goal navigation. Approach-Oriented coping, and adjustment in young men with testicular cancer. *Ann Behav Med.* 2016;50:572–81, <http://dx.doi.org/10.1007/s12160-016-9785-9>
91. Lutgendorf SK, Shinn E, Carter J, Leighton S, Baggerly K, Guindani M, et al. Quality of life among long-term survivors of advanced stage ovarian cancer: A cross-sectional approach. *Gynecol Oncol.* 2017;146:101–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.008>
92. Clúster de Biomedicina y Salud [en línea]. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2017 [consultado 11 dic 2017]. Disponible en: <http://cei.uniovi.es/biomedicina>
93. Barcelona Biomedical Research Park [en línea]. Barcelona: Barcelona Biomedical Research Par; 2017 [consultado 11 dic 2017]. Disponible en: <http://www.prbb.org/>
94. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) [en línea]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2017 [consultado 11 dic 2017]. Disponible en: <http://www.cibersam.es/>
95. Kiecolt-Glaser JK. Psychoneuroimmunology psychology's gateway to the biomedical future. *Perspect Psychol Sci.* 2009;4:367–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-6924.2009.01139.x>, 1.
96. Klinnert MD, Booster G, Copeland M, Moyer J, Meltzer LJ, Miller M, et al. Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis. *Ann Allergy Asth Immun.* 2017;120:42–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.023>
97. Chiappelli F, Khakshooy AM, Barkhordarian A, Kasar VR, Nahcivan M, Nguyen MT, et al. Global convergent translational science for neuro-involvement in ebola viral disease: Lessons learned from neuro-AIDS. En: Shapshak P, et al., editores. *Global Virology II - VIH y NeuroAIDS.* Nueva York: Springer; 2017. p. 751–77.
98. Daniels J, Turner-C JM. Adjuvant psychological therapy in long-term endocrine conditions. *Clin Endocrinol.* 2017;86:772–7, <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13341>