

PSICONEUROINMUNOLOGIA

Avelina Pérez Bravo

Servicio de Psiquiatría. Hospital Xeral de Vigo

“Un alma triste puede mataros más rápidamente, mucho más rápidamente que un microbio”

J Steimbeck

“El microbio no es nada, el terreno lo es todo”

Pasteur

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 infecciosas¹ y que estudia las interacciones entre el Sistema Inmune (SI), la conducta, el Sistema Nervioso Central (SNC) y el Sistema Endocrino (SE). Como tal parcela de conocimiento presenta su desarrollo es reciente, apoyado en los trabajos de Glasser, Adler, Dantzer y Cohen, ya que durante tiempo se creyó que el SI era un sistema exclusivamente autorregulado. Ahora sabemos que el SNC desempeña un importante papel en su regulación y existe una reciprocidad en el control del propio cerebro por el SI^{2 3 4 5 6 7 8}.

La red de conexiones que entretejen estos tres sistemas presenta una elevada complejidad, lo que conlleva dificultades metodológicas en el estudio de sus interacciones presentando los hallazgos experimentales una baja homogeneidad y siendo difícil su replicación. Las evidencias proporcionadas por los diversos trabajos de investigación permiten concluir:

- 1.- Que las células del SI expresan receptores para una amplia variedad de moléculas reguladas en parte por el SNC: receptores alfa y beta adrenérgicos, dopamina, serotonina, acetilcolina, histamina, GH, ACTH, prolactina, CRH, sustancia P, VIP, somatostatina, hormona tiroidea, encefalinas y endorfinas, vasopresina, esteroides adrenales, estrógenos y progesterona, andrógenos⁸....., cuya regulación viene condicionada por factores de *timing* y de edad de los sujetos estudiados (fig 1).
- 2.- Que la identificación de fibras del SNC en los tejidos linfáticos (timo, médula ósea, ganglios o bazo) muestra la comunicación directa entre el SNC y el SI y este papel parece corresponder de modo significativo al sistema nervioso vegetativo.
- 3.- Que las lesiones de regiones del SNC en los estudios con animales llevados a cabo en la década de los 60 evidencian la regulación del SI por el cerebro. Recordemos las lesiones en el hipotálamo anterior que se acompañaban de una disminución de la actividad Natural Killer (NK), la respuesta a mitógenos y antígenos y número de células de bazo y timo⁸.
- 4.- Que otra evidencia de que existe una conexión entre el SNC y el SI es que los procesos de aprendizaje son capaces de influenciar el SI, condicionándolo⁹, ya sea potenciándolo o reduciéndolo a partir de las experiencias de la vida o del condicionamiento Pavloviano. Todo ello conociendo las dificultades que entraña

controlar los factores demográficos, la medición de las conductas, el estilo de vida o la enfermedad en concreto que estudiemos, el método de selección de la muestra poblacional y el propio método de investigación básica¹⁰.

Estrés y SI

Seyle, pionero en los trabajos sobre el estrés, integró ya en sus trabajos de 1936 el alcance del sistema inmunitario (atrofia tímica) en el concepto original. Posteriormente Solomon (1964) explora las relaciones entre estrés, emoción, alteraciones inmunológicas y enfermedad física y mental. Un concepto de estrés que evolucionó desde sus orígenes como *respuesta inespecífica* a lo que hoy se considera un *fenómeno psicobiológico complejo* de alarma y adaptación que permite al organismo hacer frente a situaciones de peligro (Fig 2).

Los estudios sobre los efectos del estrés sugieren que éste puede alterar el SI llevando al desarrollo de infecciones, cáncer o enfermedades autoinmunes. Durante los años 50-60 se llevaron a cabo numerosos experimentos con animales a los que sometía a diversos estreses observándose un aumento en su morbilidad. Son numerosos los datos procedentes de la experimentación animal existentes en la literatura: coinciden, en general, en que el estrés inhibe las respuestas inmunes aunque hay autores que usando estreses crónicos encuentran una potenciación de aspectos humorales y celulares del SI. Nuevamente la capacidad de adaptación de un organismo a un estímulo modifica la respuesta inmune^{11, 12, 13}, factor éste, que va a condicionar las respuestas individuales frente a infecciones, cáncer, acontecimientos vitales negativos..... Es importante también el *timing* de las interacciones entre el estrés y el SI existiendo etapas en la vida de mayor vulnerabilidad, como la fetal y perinatal y la senescencia¹⁴.

Los estudios en humanos son difíciles de realizar, por la gran cantidad de parámetros que es necesario monitorizar en sujetos sometidos a situaciones de estrés. Tenemos datos de estudiantes en periodos de exámenes finales, de familiares de enfermos de Alzheimer o sujetos en fase de divorcio y en todos ellos se observa una disminución de la función inmune (bien directa o indirectamente por el aumento de expresión de herpes virus latentes)⁸. Se han estudiado también sujetos en proceso de duelo¹⁵ (un estrés muy grave en la escala de valoración de acontecimientos vitales negativos) que se ha relacionado con un aumento en la morbilidad, observándose una disminución de la respuesta de linfocitos a mitógenos. Muchos de los estudios actuales se centran en pacientes con VIH¹⁶ o cáncer^{17, 18, 19, 20, 21}. Aunque el desarrollo de la enfermedad cancerígena está condicionado por la propia patofisiología de la enfermedad hay que considerar los factores de *resistencia personales* del individuo que modifican la evolución de la enfermedad (por ejemplo, la aparición de metástasis) y que incluyen: la manera de responder al estrés y a la enfermedad, así como los lazos de soporte social, estrés o el estado emocional. Esto es aplicable también a pacientes con VIH.

En general, podemos afirmar que un acontecimiento estresante puede afectar al SI de dos modos:

- 1.- Produciendo cambios en la distribución de células en el organismo, lo que influye en la respuesta local a un agente patógeno

2.- Puede alterar propiamente la respuesta celular (incluyendo las alteraciones de IL 2 y la expresión del gen de su receptor).

¿A través de qué mecanismos neuroendocrinos se explica la acción del estrés o de las lesiones del SNC sobre el SI? Noha Sadeck y Nemeroff²² afirman que las alteraciones neurobiológicas que subyacen a un trauma vital precoz involucran a:

- 1.- Eje hipotálamo hipofisario y CRF
- 2.- El sistema nervioso vegetativo
- 3.- El hipocampo

Tanto en el estrés agudo como en el crónico el CRF parece mediar la respuesta endocrina a través del eje hipotálamo- hipofisario; las reacciones emocionales a través de la amígdala; las respuestas cognitivas a través de las neuronas corticales de CRF y la respuesta autonómica a través de proyecciones de la amígdala a los núcleos del tronco del encéfalo (principalmente locus coeruleus) (Fig 3).

Cuando el estrés es intenso o crónico los cambios pueden llegar a ser permanentes, con una respuesta al estrés por parte del eje hipotálamo-hipofisario – CRF y del sistema noradrenérgico caracterizadas por una hipersensibilidad a los estímulos (estudios con mujeres abusadas en la infancia)

Nos enfrentamos, por tanto, a una respuesta al estrés canalizada a través de catecolaminas, endorfinas, citokinas, prolactina, GH.....²³. Estudiando algunas de las citokinas (IL-1, IL-6 y TNF), estas parecen regular funciones como el sueño, la temperatura, la alimentación y la secreción de múltiples hormonas, fundamentalmente corticosteroides, quizás actuando a nivel del hipotálamo, hipófisis y glándula adrenal. La IL-1 es capaz de estimular in vitro la liberación de ACTH, LH, GH y TSH y las células inmunes a su vez pueden producir ACTH like, beta endorfina like, somatostatina, VIP, tirotropina y PRL (Fig 4).

Psiquiatría y función inmune

Las interacciones entre SI y SNC son importantes para la Psiquiatría por varios motivos²⁴:

- 1.- Las alteraciones inmunológicas provocadas por el estrés pueden predisponer a alteraciones tales como cáncer, infecciones y autoinmunidad²⁵, sin olvidar la necesidad de una cierta vulnerabilidad previa.
- 2.- Las alteraciones del SI pueden producir disfunciones del SNC con sintomatología psiquiátrica (esclerosis múltiple, Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide....) semejante a la clínica depresiva mayor o a los trastornos por ansiedad.
- 3.- Permiten modelos experimentales y periféricos de estudio de la patología psiquiátrica: Así en la depresión se han usado modelos con linfocitos periféricos, observándose una disminución en el número de receptores para los esteroides adrenales. En pacientes con Trastorno por Estrés Postraumático se ha observado en cambio, que el número de estos receptores está aumentado, permitiendo esbozar teorías sobre el funcionamiento del eje corticoadrenal en estos pacientes. Otro receptor linfocítico

estudiado en la depresión ha sido el beta adrenérgico que presenta una respuesta disminuida^{26 27},

La enfermedad psiquiátrica más estudiada en relación con el SI es la Depresión Mayor, siendo los resultados, en general, inconsistentes, a pesar de que se conocen con detalle alteraciones endocrinológicas subyacentes al trastorno depresivo (disfunción del eje hipotálamo hipofisario, sistemas CRF, GH y tiroideo; alteraciones en serotonina, noradrenalina....). Los estudios inmunológicos han mostrado reducciones en el número de células, en la actividad NK y en la respuesta a mitógenos, pero estos estudios no han podido ser replicados y no parecen un correlato específico de la depresión. En cambio factores como la edad, el sexo y la severidad de la depresión sí parecen influir en la función inmune (en depresión severa se señaló una disminución de CD4 y de respuesta a mitógenos). Dado que los deprimidos tienen alteraciones en la secreción del cortisol y este es un potente regulador de la función inmune podría ser esta una vía explicativa de los hallazgos. Recordemos además, que situaciones de estrés y depresión se han asociado a empeoramiento de trastornos como cáncer e infecciones²⁸.

Uno de los marcadores biológicos más consistentes en la depresión mayor es la alteración del sueño y fundamentalmente el despertar precoz. Trastornos del sueño forman parte de la sintomatología de entidades discutidas como la fibromialgia (pacientes que acaban engrosando la lista de espera de las consultas psiquiátricas, etiquetadas como neuróticas) o el Síndrome de Fatiga Crónica. Así mismo el ritmo de vida actual, con la privación de sueño facilitada por los ritmos de trabajo y los turnos y alteraciones de los ritmos de sueño desde edades tempranas (jóvenes y fin de semana), modifican de modo significativo la cantidad y calidad de horas de sueño. Hemos mencionado anteriormente como existen relaciones entre SI y sustancias que controlan los ritmos básicos. Por ello se ha estudiado la relación entre SI y sueño²⁹. Se sabe que factores inmunes, fundamentalmente las IL, regulan el sueño y se alteran por su privación. Así mismo se conoce que el ciclo sueño/vigilia regula la función inmune. Pocos estudios se centran en cambio, en la privación del sueño y la función inmune y sin embargo Rogers et al encuentran cambios significativos en la función inmune tras días de privación total o incluso parcial de sueño.

Hemos mencionado que los agentes infecciosos que alteran el SI pueden dar síntomas psiquiátricos y desde la perspectiva de una controvertida teoría viral de la esquizofrenia (mayor incidencia de esquizofrenia en niños nacidos en el verano tardío y la primavera precoz, posiblemente debido a infecciones por el virus influenza de la madre), y de la existencia de gliosis en el cerebro de los sujetos esquizofrénicos se han estudiado parámetros inmunológicos en estos sujetos encontrándose un aumento de interferón, una disminución de niveles de IL 2 y un aumento de receptores de IL-2. En algunos estudios se señala un aumento de Inmunoglobulinas en el LCR. Estos hallazgos intentan relacionarse con una posible etiología infecciosa o un proceso autoinmune, pero los intentos por aislar virus o hallar autoanticuerpos no han arrojado resultados positivos.

Ya hemos visto la relación entre el estrés y el SI y por ello con los trastornos de ansiedad. Existe un trastorno, el Trastorno por estrés postraumático (TPST) causado por un estrés de intensidad severa (violación, catástrofe ...), en el que se observa una disminución del cortisol y un aumento de las catecolaminas. Se sabe que la secreción de interleukina-6 (IL-6) está suprimida por corticoides y estimulada por las

catecolaminas. Los autores hallaron niveles aumentados de IL-6 en LCR, pero no en plasma frente a controles³⁰.

En el Síndrome de fatiga crónica se evidencia una activación inmune con aumento del número de linfocitos activados, incluyendo células citotóxicas y niveles altos de citokinas circulantes³¹. Sin embargo la función inmune de su LCR es pobre (Baja actividad NK, pobre respuesta a mitógenos, deficiencias de inmunoglobulinas (fundamentalmente IgG1 y 3) y que puede estar relacionado con la exacerbación de virus y explicar su carácter crónico con exacerbaciones periódicas.

Otras patologías con aspectos psiquiátricos relevantes y en las que subyacen posibles disfunciones del SI son: enfermedad de Alzheimer, patología digestiva, dermatitis atópica... Hemos de mencionar los trastornos depresivos o psicóticos que acompañan en ocasiones al Lupus Eritematoso Sistémico, Enfermedad de Takayasu, Sarcoidosis, Esclerosis Múltiple..., y que en muchos casos son la forma inicial de manifestación de la enfermedad, con una ausencia de respuesta completa a los tratamientos psiquiátricos habituales. La terapia con corticoides a dosis altas es bien conocida por los psiquiatras de Interconsulta hospitalaria como responsable de la aparición de trastornos de ánimo (ya sean fases depresivas o maníacas) y/o de psicosis. Y por último, poco se sabe de la relación entre SI y hormonas sexuales, cuya disfunción en Psiquiatría origina trastornos que van desde el Síndrome Premenstrual hasta las Depresiones y psicosis puerperales de intensidad severa, o la infertilidad relacionada con el estrés en ausencia de otros hallazgos físicos que la justifiquen

En cuanto al arsenal terapéutico utilizado en psiquiatría se desconoce el papel directo de los psicofármacos sobre la función inmune, aunque conocemos sus acciones sobre los diversos neurotransmisores (serotonina, norepinefrina e histamina principalmente en los antidepresivos; dopamina y serotonina en los antipsicóticos). En cuanto a las llamadas psicoterapias poco se conoce sobre los fundamentos neurobiológicos de las técnicas de prevención del estrés, entrenamiento en relajación, biofeedback, aunque mejorar el estilo de vida, o manejar adecuadamente los sentimientos de culpa³² (que según Dikerson et al. puede asociarse a un aumento de citokinas), pueden, a la luz de los conocimientos anteriores, mejorar la función inmune. Y desconocida es también la biología de la sugestión y del placebo (que consigue beneficios en un 30% de los sujetos). Un trabajo sobre función inmune e hipnosis ha mostrado mayores porcentajes de linfocitos CD3+ y CD4+, en sujetos postratamiento, lo que es prometedor en el manejo del estrés³³ e Irwin et al ³⁴ publican un trabajo sobre los beneficios del Tai Chi sobre la función inmune y el estrés.

CONCLUSIONES

La psiconeuroinmunología es un campo multidisciplinar, que presenta un desarrollo progresivamente en auge y que nos va acercando al conocimiento de las interacciones entre el SNC, SE y el SI, permitiendo profundizar en las bases biológicas de la antiguamente conocida como interacción mente-cuerpo o medicina psicosomática.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Prolo P, Chiappelli F, Fiorucci A, Dovio A, Sartori ML, Angeli A. *Psychoneuroimmunology: new avenues of research for the twenty-first century*. Ann N Y Acad Sci. 2002 Jun; 966:400-8.
- ² Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: *Cellular and Molecular Immunology*. Saunders, Philadelphia, 1991
- ³ Ader R, Felten DL, Cohen N, editors: *Psychoneuroimmunology*, ed 2, Academic Press, New York, 1991
- ⁴ Saphier D. *Neurophysiological and endocrine consequences of immune activity*. Psychoneuroendocrinology, 14: 63, 1989
- ⁵ Stein M, Schiavi RC, Camerino M: *Influence of brain and behavior on the immune system*. Science 191: 435, 1976
- ⁶ Cole SW. *The biological basis for psychoneuroimmunology*. Focus. 1997 Feb;12(3):5-6.
- ⁷ L. Brydon , S. Edwards , V. Mohamed-Ali and A. Steptoe: *A. Socioeconomic status and stress-induced increase in interleukin-6*. Brain, Behavior and Immunity: Volume 18, Issue 3, Pages 205-292 (May 2004)
- ⁸ Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. Sixth Edition. Williams and Wilkins, 1995. pp: 112
- ⁹ Ader R. *Conditioned immunomodulation: research needs and directions*. Brain Behav Immun. 2003 Feb;17 Suppl 1:S51-7.
- ¹⁰ Robinson FP, Mathews HL, Witek-Janusek L. *Issues in the design and implementation of psychoneuroimmunology research*. Biol Res Nurs. 2002 Apr;3(4):165-75
- ¹¹ Keller SE, Weiss JM, Schleifer SJ et al: *Suppression of immunity by stress: Effects of a graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat*. Science 213: 1397, 1981
- ¹² DeKeyser F. *Psychoneuroimmunology in critically ill patients*. AACN Clin Issues. 2003 Feb;14(1):25-32.
- ¹³ Devoino L, Alperina E, Pavina T. *Immunological consequences of the reversal of social status in C57BL/6J mice*. Brain Behav Immun. 2003 Feb;17(1):28-34.
- ¹⁴ Coe CL, Lubach GR. *Critical periods of special health relevance for psychoneuroimmunology*. Brain Behav Immun. 2003 Feb;17(1):3-12.
- ¹⁵ Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M et al: *Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement*. JAMA 250: 374, 1983
- ¹⁶ Kemeny ME. *An interdisciplinary research model to investigate psychosocial cofactors in disease: Application to HIV-1 pathogenesis*. Brain Behav Immun. 2003 Feb;17 Suppl 1:S62-72.
- ¹⁷ Riley V: *Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia*. Science, 212: 1100, 1981
- ¹⁸ Ben-Eliyahu S. *The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology*. Brain Behav Immun. 2003 Feb;17 Suppl 1:S27-36
- ¹⁹ Yang EV, Glaser R. *Stress-induced immunomodulation and the implications for health*. Int Immunopharmacol. 2002 Feb;2(2-3):315-24.
- ²⁰ Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. *Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology*. Annu Rev Psychol. 2002;53:83-107

-
- ²¹ Spiegel D, Sephton SE. *Psychoneuroimmune and endocrine pathways in cancer: effects of stress and support*. Semin Clin Neuropsychiatry. 2001 Oct;6(4):252-65.
- ²² Noha Sadek, Charles B Nemeroff. *Update on the Neurobiology of Depression*. Release Date: August 24, 2000
- ²³ Johnson JD, O'Connor KA, Deak T, Spencer RL, Watkins LR, Maier SF *Prior stressor exposure primes the HPA axis*. Psychoneuroendocrinology. 2002 Apr;27(3):353-65.
- ²⁴ Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. *Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health*. J Consult Clin Psychol. 2002 Jun;70(3):537-47.
- ²⁵ Smith MM, Bryant JL. *Mind-body and mind-gut connection in inflammatory bowel disease*. Gastroenterol Nurs. 2002 Sep-Oct;25(5):213-7
- ²⁶ Yehuda R, Boissoneau D, Mason JW et al: *Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety, and psychotic disorders*. Biol Psychiatry 34: 18, 1993
- ²⁷ Bergquist J, Ekman R. *Future aspects of psychoneuroimmunology - lymphocyte peptides reflecting psychiatric disorders studied by mass spectrometry*. Arch Physiol Biochem. 2001 Oct;109(4):369-71.
- ²⁸ Raison CL, Miller AH. *The neuroimmunology of stress and depression*. Semin Clin Neuropsychiatry. 2001 Oct;6(4):277-94.
- ²⁹ Rogers NL, Szuba MP, Staab JP, Evans DL, Dinges DF. *Neuroimmunologic aspects of sleep and sleep loss*. Semin Clin Neuropsychiatry. 2001 Oct;6(4):295-307.
- ³⁰ Baker DG, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, Zoumakis E, Dashevsky BA, Chrousos GP, Geraciotti TD Jr. *Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations in posttraumatic stress disorder*. Neuroimmunomodulation. 2001;9(4):209-17.
- ³¹ Patarca R. *Cytokines and chronic fatigue syndrome*. Ann N Y Acad Sci. 2001 Mar;933:185-200.
- ³² Dickerson SS, Kemeny ME, Aziz N, Kim KH, Fahey JL *Immunological effects of induced shame and guilt*. Psychosom Med. 2004 Jan-Feb;66(1):124-31
- ³³ Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Atkinson C, Glaser R. *Hypnosis as a modulator of cellular immune dysregulation during acute stress*. J Consult Clin Psychol. 2001 Aug;69(4):674-82.
- ³⁴ Irwin MR, Pike JL, Cole JC, Oxman MN. *Effects of a behavioral intervention, Tai Chi Chih, on varicella-zoster virus specific immunity and health functioning in older adults*. Psychosom Med. 2003 Sep-Oct;65(5):824-30