

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

De la mente a la célula, la psiconeuroinmunoendocrinología **From the mind to the cell, the psychoneuroimmunoendocrinology**

Claudia Rocío Fernández-Carballosa¹, Claudia Raad-García¹, Kendria Beatriz Góngora-Parra¹, Liudmila Aponte-Ramírez¹

Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Claudia Rocío Fernández-Carballosa, correo electrónico: mariedpj@yahoo.es

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica actualizada empleando los recursos disponibles en Infomed, específicamente PubMed y EBSCO, mediante las bases de datos MEDLINE y Academic Search Premier, con el objetivo de describir los elementos teóricos que sustentan la interrelación entre la psiquis, el sistema nervioso, endocrino e inmune en el proceso salud-enfermedad e identificar las evidencias clínicas que sustentan su validez. De toda la literatura revisada se escogieron 35 referencias a citar en el trabajo, el 95 % de los últimos cinco años. Se emplearon los métodos de análisis-síntesis, inducción-deducción e histórico-lógico y se llegó a la conclusión de que terapias como la meditación, visualización, musicoterapia o Reiki aumentan los niveles de IgA, nuestras defensas inmunológicas a nivel de las mucosas y que las nuevas terapias no farmacológicas, basadas en mecanismos psiconeuroendocrinoimmunológicos específicos, constituyen un gran abanico de opciones terapéuticas y diagnósticas para múltiples enfermedades, como la psoriasis, el asma bronquial, el cáncer, infecciones virales crónicas, entre otras.

Palabras clave: PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGÍA; SISTEMA NERVIOSO; ENDOCRINO E INMUNOLÓGICO; ESTRÉS.

Descriptores: SISTEMA NERVIOSO; PSICONEUROINMUNOLOGÍA; SISTEMAS NEUROSECRETORES; SISTEMA INMUNOLÓGICO; PROCESO SALUD-ENFERMEDAD.

SUMMARY

An updated bibliographic review was made using the resources available in Infomed, specifically PubMed and EBSCO, through the MEDLINE and Academic Search Premier databases, with the aim of describing the theoretical elements that support the interrelation between the psyches, the nervous system, endocrine and immune in the health-disease process and identify the clinical evidences that support its validity. Of all the literature reviewed, 35 references were cited in the work, 95 % of the last five years. The methods of analysis-synthesis, induction-deduction and historical-logical were used and it was concluded that therapies such as meditation, visualization, music therapy or Reiki increase the levels of IgA, our immunological defenses at the mucosal level and the new non-pharmacological therapies, based on specific psychoneuroendocrinoimmunological mechanisms, constitute a wide range of therapeutic and diagnostic options for multiple diseases, such as psoriasis, bronchial asthma, cancer, chronic viral infections, among others.

Key words: PSYCHONEUROINMUNOENDOCRINOLOGY; NERVOUS; ENDOCRINE AND IMMUNE SYSTEMS; STRESS.

Descriptors: NERVOUS SYSTEM; PSYCHONEUROIMMUNOLOGY; NEUROSECRETORY SYSTEMS; IMMUNE SYSTEM; HEALTH-DISEASE PROCESS.

Citar como: Fernández-Carballosa CR, Raad-García C, Góngora-Parra KB, Aponte-Ramírez L. De la mente a la célula, la psiconeuroinmunoendocrinología. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2018; 43(6 Especial- FiloArtMed). Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1683>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

INTRODUCCIÓN

El proceso de enfermar tiene múltiples causas, pero, sin dudas, las manifestaciones psicológicas negativas, como los miedos y síntomas psíquicos (el estrés) pueden contribuir a que aparezcan o se desarrollen diversas enfermedades somáticas. (Cabrera, Alonso, López, E. 2017)

Ramos, 2008; Jafferany, 2016 & Franca, 2013, manifestaron que desde la época de Hipócrates (460-377 a.C.) ya este hacía referencia a la estrecha relación entre lo psicológico y lo físico con su célebre frase: "Mente sana, cuerpo sano". Ya en el año 1911 Walter Cannon estudió las relaciones entre emociones, fisiología y salud, estableciendo que debía haber un equilibrio mental y físico a través de todo el organismo y en 1929 crea el término de homeostasis. (Chamizo, Rivera, 2012 & López, Barreda, 2005)

En 1977 George Engel propuso una nueva forma de conceptualizar la realidad médica. El modelo biopsicosocial, proponiendo que el ser humano está compuesto intrínsecamente de factores biológicos, psicológicos y sociales. En las últimas dos décadas estudios de investigación biopsicosocial, tomando en consideración las emociones, comportamiento social y rasgos de personalidad en la preservación de la salud, han avanzado significativamente las ciencias biomédica y psicosocial dentro del nuevo orden del diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Nuestra forma de pensar, creencias y sentimientos no son nada menos que la actividad bioquímica en las células nerviosas de nuestro cerebro, la cual se expresa dentro de los sistemas endocrino e inmune, determinando el estado de salud actual del individuo. La evidencia científica, hoy en día, demuestra que al modificar nuestros pensamientos estamos modificando nuestra biología. (Manolete, 2009)

El psiquiatra George Solomon, considerado el padre de la psiconeuroendocrinología, la define como... "un campo científico interdisciplinario, que se dedica al estudio e investigación de los mecanismos de interacción y comunicación entre el cerebro (mente/conducta) y los sistemas responsables del mantenimiento homeostático del organismo, los sistemas: nervioso (central y autónomo), inmunológico y neuroendocrino, así como sus implicaciones clínicas". Este hecho ha cursado sin una explicación fisiológica demostrada hasta que el desarrollo de la medicina propició el surgimiento de una nueva disciplina, a través de la cual podemos entender cómo se relaciona el cuerpo y la mente, la psiconeuroinmunoendocrinología. (Cabrera, Alonso, López, E., 2017)

Losada (2017) refirió en otras palabras la perspectiva de la psiconeuroinmunoendocrinología, exponiendo las interacciones entre el cerebro y los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico, en el desarrollo de enfermedades. En la actualidad existe un gran arsenal de publicaciones científicas enfocadas en vincular las enfermedades con una base genética más que con un estilo de vida, pero a su vez en la literatura existe una amplia dispersión de escritos

que reflejan lo contrario, lo que conlleva a la necesidad de actualizar al personal científico en estos aspectos, lo que constituye el problema científico que ha llevado a la realización de esta revisión bibliográfica, que tiene como objetivo describir los elementos teóricos que sustentan la interrelación entre la psiquis, el sistema nervioso, endocrino e inmunológico en el proceso salud-enfermedad y exponer las evidencias clínicas que sustentan su validez.

DESARROLLO

La psiconeuroendocrinología estudia la relación de los mecanismos regulatorios y de control del organismo. La conexión entre ellos se establece mediante diversos tipos de señalización molecular, dado por los neurotransmisores y neuromediadores, las interleucinas, citocinas y las hormonas; todas ellas estructuras químicamente similares, cuyos receptores son ubicuos en los tres sistemas. (Kelley, McCusker, 2014 & Honeyman, 2016)

¿Qué tienen en común estos sistemas?

- Órganos centrales y periféricos

Los órganos centrales del SNC: el cerebro con el hipotálamo; del sistema endocrino la hipófisis y del sistema inmune la médula ósea y el timo. (Pérez, Oliver, 2017)

Los órganos periféricos del sistema nervioso son el sistema nervioso vegetativo o autónomo con sus ganglios simpáticos y parasimpáticos; del sistema endocrino son las glándulas suprarrenales, el tiroides e islotes pancreáticos, entre otras, y del sistema inmune son los órganos linfoides secundarios, como el bazo, anillo de Waldeyer, ganglios linfáticos. (Pérez, Oliver, 2017) Funcionan mediante sistemas de señalización, a través de mediadores y sus receptores. Los tres sistemas producen hormonas, neuropéptidos/neurotransmisores y citosinas. (Pérez, Oliver, 2017)

- La producción de hormonas ocurre en los sistemas:

Nervioso. El SNC produce a nivel central, en el hipotálamo: hormona liberadora corticotropina (CRH); hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH); hormona liberadora de tirotrófina (TRH); hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH); vasopresina y oxitocina que se almacenan en la neurohipófisis, dopamina, entre otras; y también produce hormonas a nivel del sistema nervioso periférico, como la RG/epinefrina. (Abbas, Lichtamn, Pillai, 2017)

Endocrino. En respuesta a las hormonas hipotalámicas, la hipófisis produce; además; varias hormonas a nivel central: adenocorticotropina (ACTH); hormona estimuladora del tiroides (FSH); hormona luteinizante (LH); hormona estimuladora del tiroides (TSH); prolactina (PRL); libera la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina y la oxitocina almacenadas; hormona crecimiento osteomioadiposo (GH) y a nivel periférico: tiroxina (T4) triyodotironina (T3) por el tiroides; gluco- y mineralocorticoides, andrógenos y catecolaminas (adrenalina y

noradrenalina) y deshidroepiandrosterona (DHEA) por la corteza suprarrenal y angiotensina, epinefrina y norepinefrina por la médula suprarrenal; estrógenos y progesterona (ovario) y testosterona y androsterona (testículos); producción de leche (mama) y leptina (adipocitos). (Abbas y colaboradores, 2017)

Inmune. Produce hormonas a nivel central (timo) como: la timosina, la timulina, timoestimulina y la timopoyetina, que gobiernan la diferenciación y funcionalidad de los linfocitos y la eritropoyetina a nivel renal que actúa sobre la médula ósea para la producción de eritrocitos y, a nivel periférico, los mastocitos producen histamina y serotonina y estos con los eosinófilos producen prostaglandinas y leucotrienos. La timopoyetina interviene también en la transmisión neuromuscular, interactuando así con el SNC y la timulina principalmente aumenta la actividad de los linfocitos T reguladores (Treg). (Abbas y colaboradores, 2017)

- Poseen altos niveles de regulación por mecanismos de retroalimentación, tanto positiva como negativa

El SNC establece comunicación con los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos, a través del sistema vegetativo por los nervios del sistema simpático y parasimpático, activando o inhibiendo múltiples funciones en diversos órganos. El sistema simpático inhibe la acción de la adrenalina y noradrenalina sobre el sistema inmune. El vago eferente produce acetilcolina (principal neurotransmisor), que actúa inhibiendo los receptores existentes en células del sistema inmune, como los macrófagos. El hipotálamo produce CRH que actúa sobre la adenohipófisis para producir ACTH que, a su vez, activa la glándula suprarrenal para producir cortisol, hormona del estrés, catecolaminas y deshidroepiandrosterona (DHEA), que actúa sobre gónadas para producir estrógenos o testosterona. El cortisol y la adrenalina intervienen en la inducción de memoria por el SNC. El cortisol es inmunosupresor sobre los linfocitos, macrófagos e inflamación e inhibe la pituitaria y el hipotálamo, además de intervenir en la fertilidad. Los estrógenos inhiben la secreción mamaria y la prolactina inhibe la ovulación. El glucagón y la insulina producida por el páncreas regulan los niveles de azúcar sanguíneos y la somatostatina, también producida por éste, inhibe la hipófisis. El sistema inmune está programado para contraerse posterior al contacto con el antígeno, posee T reguladoras que inhiben la estimulación de diferentes patrones de respuesta inmune e induce regulación cruzada mediada por citocinas (IFN α inhibe Th2 e IL4 inhibe Th1). (Abbas y colaboradores, 2017)

Las neuronas y las células de las glándulas endocrinas, como todas las células nucleadas, expresan moléculas presentadoras de péptidos (MPP-I). Estas moléculas son esenciales en las defensas inmunes por estar involucradas en la presentación de péptidos a los TCD8 y son utilizadas por las neuronas en la comunicación interneuronal y de éstas con el sistema inmune. (Abbas y colaboradores, 2017)

- Funcionan para garantizar la protección y el retorno a la homeostasia

El SNC a través de las emociones básicas (ira, miedo, asco, placer, tristeza, sorpresa y desprecio) se defiende con reacciones generalmente transitorias (estrés agudo) para retornar a la homeostasia. El sistema Inmune se defiende a través de la respuesta innata y, si ésta no es capaz de eliminar el peligro, desencadena los mecanismos de defensa inmune adquiridos. No obstante, el sistema inmune está, también, programado para reparar los daños y retornar a la homeostasia. (Roitt, Delves, Martin, 2014)

¿Cuáles son las evidencias de las interacciones psiconeuroendocrinoinmunes?

- La lactancia materna

La secreción de leche esta inhibida por la dopamina, producida por el hipotálamo. Inicialmente es necesario producir la GHRH por el hipotálamo, para que se induzca la secreción de PRL por la adenohipófisis. La PRL estimula los alveolos mamarios, la que junto a la oxitocina producida por el hipotálamo y almacenada en la neurohipófisis contrae los músculos alveolares para producir la leche. Otros factores estimulantes de la prolactina son: la GnRH, TRH, el estrógeno y polipéptido intestinal vasoactivo. Si la madre no está psíquicamente preparada para desear producir leche para su bebe, o piensa que amamantar alterará su belleza, no se produce la PRL ni leche. La succión realizada por el bebé estimula los receptores sensoriales hipotalámicos para que se produzca más PRL. (Owen, Punt, Stranford, 2013)

- El efecto de hormonas sexuales durante la gestación y el climaterio

Durante la gestación se producen cambios hormonales, como uno de los factores que tienden a evitar el rechazo del feto semialogénico. Primeramente, se incrementa la gonadotrofina coriónica en el primer trimestre y, posteriormente, aumentan progresivamente los estrógenos y la progesterona en el segundo y tercer trimestre para caer drásticamente al final del embarazo. En la tercera edad llega el climaterio en la mujer, donde se produce una gran disminución en la producción de estrógenos. (Owen y colaboradores, 2013)

- Las respuestas a una infección, isquemia u otra agresión

Cuando ocurre una infección, los macrófagos y mastocitos producen una respuesta de fase aguda, entre las que se encuentran las citocinas TNF α , IL1, IL6 que viajan por el vago aferente hasta el SNC. Éste recibe la información, la integra y coordina la respuesta. Inicialmente, el hipotálamo aumenta la temperatura produciendo fiebre. Paralelamente, produce CRH que al actuar sobre la adenohipófisis produce ACTH. Ésta activa la suprarrenal para producir cortisol, adrenalina y noradrenalina. Adicionalmente, el hipotálamo envía el neurotransmisor, acetilcolina, a través del vago eferente, para la cual existen receptores a nivel de

las células del sistema inmune innato. Posteriormente, el sistema periférico simpático inhibe las acciones de la adrenalina y noradrenalina. Así, el cortisol, la interacción acetilcolina con su receptor y el bloqueo de adrenalina y noradrenalina están dirigidos a limitar la inflamación. En el caso particular de una quemadura, por ejemplo, de una mano, las terminaciones nerviosas sensoriales envían un estímulo doloroso al SNC, el que responde inmediatamente con una acción nerviosa motora automática para retirar la mano. Finalmente, los macrófagos son los encargados de reparar el tejido dañado para retornar a la homeostasia. (Owen y colaboradores, 2013)

¿Qué es el estrés?

Es un estado indeseable de preocupación y dificultad para manejar las situaciones que causan frustración. El estrés psicológico, según Lazarus, es originado por estresores externos o internos y está sujeto a una evaluación cognitiva, llamada appraisal. La definen como la interacción entre una amenaza externa, la evaluación cognitiva de amenaza (appraisal primario) y los recursos personales percibidos para enfrentar tal amenaza (appraisal secundario). (Pérez, Oliver, 2017)

El estrés agudo dura minutos u horas, persigue redistribuir los leucocitos al lugar de la agresión y aumenta las respuestas innata y adquirida, siendo en consecuencia inmunopotenciador. En el estrés agudo los estresores se relacionaban con la supervivencia física de la especie como: el defenderse y procrear. Esta respuesta de "ataque o huida" sucede a nivel del sistema neurovegetativo, es decir, es automática. Similar a cuando aumenta el ritmo cardiaco, la temperatura y la sudoración cuando corremos. (Pérez, Oliver, 2017)

El estrés crónico dura semanas o años, disminuye la respuesta innata y la adquirida, afecta a los sistemas cardiovascular y renal, produce agotamiento físico, pérdida de peso, trastornos digestivos y disminuye las respuestas sensoriales e intelectuales, siendo, en consecuencia, inmunosupresor. Hoy los estresores están más asociados al éxito profesional y social y a satisfacer las expectativas sociales. Esto conlleva a estar en alerta constantemente, así el sistema límbico se activa de manera crónica con la secreción de ACTH y endorfinas, produciendo más cortisol que adrenalina, lo que conlleva a efectos nefastos. (Pérez, Oliver, 2017)

La respuesta emocional del estrés está caracterizada por síntomas de ansiedad, irritación, ira y cólera, preocupación. El ingrediente principal de la respuesta emocional del estrés es de naturaleza cognitiva, debido al hecho de que el "estímulo externo deberá ser percibido como estresante". El individuo evalúa cognitivamente la posible amenaza que este evento representa (evaluación cognitiva por parte de un individuo generalmente varía dependiendo de los rasgos de personalidad, auto-eficacia percibida, experiencia previa con el estímulo estresante, y nivel de soporte social) y los recursos propios o capacidad para responder a dicho estímulo. Este proceso de evaluación cognitiva determina la

forma e intensidad de la reacción emotiva en relación al estímulo externo. (Venter, 2008)

La respuesta fisiológica del estrés, conocida también como "fight-or-flight", nos permite reaccionar ante una situación de emergencia con todo nuestro potencial físico, superar el peligro y lograr un proceso de adaptación frente a las circunstancias que nos rodean. Estos sucesos fueron descritos como síndrome de adaptación general y se puntualizan en él, tres fases: reacción de alarma, en la cual las glándulas adrenales producen adrenalina y cortisol con el propósito de restaurar la homeostasis, dicha restauración de la homeostasis inicia la segunda fase; resistencia, en la cual la adaptación del organismo llega a un estado óptimo. Si el estresor persiste, se inicia una tercera fase; agotamiento, en la que el organismo abandona el proceso de adaptación y culmina en la enfermedad o muerte.

El incremento de cortisol, adrenalina y otras hormonas generadas durante la situación de estrés cumple una función eminentemente protectora y de supervivencia. En primer lugar, es necesario dejar establecido que el modelo cognitivo del estrés percibido tiene un correlato eminentemente fisiológico en el lóbulo frontal del cerebro, por lo que es necesario reconocer que la experiencia del estrés se inicia en el cerebro, afectándolo a él, en primer lugar, y luego al resto de órganos de la economía. Este estado de estrés emocional o estrés crónico produce un impacto negativo en el sistema nervioso, activando cambios bioquímicos y un desequilibrio hormonal que repercute en los sistemas endocrino e inmunológico. (Venter, 2008)

Uno de los contextos que relacionan la esfera psicológica y la biología de los pacientes a través de interacciones socio-psiconeuroendocrinológicas es, sin duda, el climaterio. En esta etapa la conjugación de los factores biológicos, desencadenados por el declinar de la función ovárica en conjugación con la valoración individual de la paciente y la influencia de factores sociales, incrementan la vulnerabilidad a la depresión. (Martino, De Bortoli, 2015)

Sistema de estrés

La base material, orgánica, de la respuesta al estrés la constituyen conjuntos de órganos, tejidos y células, así como sus correspondientes secreciones moleculares integradas. De estos, pueden destacarse cuatro como sus componentes mayores: sistema nervioso simpático (SNS), eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPG) y sistema inmune.

Sistema nervioso simpático (SNS) y eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)

Los principales efectores de la respuesta al estrés agudo son los sistemas CRH y locus coeruleus-norepinefrina (LC-NE), pertenecientes al sistema nervioso central. La CRH, inductora de la secreción de ACTH, es el más importante estímulo hipotalámico del eje. La secreción de glucocorticoides (GC) por las glándulas suprarrenales será el resultado final de esta cadena de estimulaciones, generando los siguientes efectos:

activación del eje adrenal, activación del eje simpático del sistema nervioso, anorexia, decremento de la libido. (Rosenkranz, Davidson, Maccoon, Kalin, 2013)

Es evidente que este complejo dispositivo, donde los sistemas nervioso y endocrino entremezclan sus funciones, dota a los animales superiores de recursos especiales para hacer frente a los retos de la naturaleza y, en el caso particular del hombre, a los de calidad distinta impuestos por la sociedad. (Kim, 2016)

Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPG)

Este eje tiene como elemento inicial a la GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas, que es producida en el hipotálamo y actúa sobre la glándula hipófisis, induciendo la secreción del folículo estimulante (FHS) y luteinizante (LH). Estas hormonas, a su vez, actúan sobre las gónadas y las inducen a producir hormonas sexuales: estrógenos, progesterona y testosterona, además, tienen funciones particulares relacionadas con la esfera sexual, poseen un probado carácter inmunorregulador. (Muscatello, Bruno, Scimeca, Pandolfo, Zoccali, 2014) Las acciones inmunorreguladoras de las hormonas sexuales son: los estrógenos poseen un papel inmunostimulante, tanto celular como humoral; la progesterona posee un papel antagónico a los estrógenos y se comporta como un elemento inmunosupresor. (Ormeseth, 2015)

El sistema inmune participa en los procesos de adaptación periférica en situaciones de estrés, a través de la íntima relación recíproca funcional de los sistemas inmune y neuroendocrino.

En relación con la adaptación periférica, durante situaciones de estrés, se produce una migración y recirculación de células leucocitarias, en general, así como de linfocitos y monocitos, en particular que posibilita la concentración de estas células, especialmente en los sitios traumatizados o agredidos y funcionan a dos niveles fundamentales. El nivel central, por medio de las vías centrales el sistema neuroendocrino controla la migración leucocitaria, desde el sistema cardiovascular al espacio intersticial y de allí al sistema vascular linfático, para drenar de nuevo en el cardiovascular. Los sistemas, nervioso autónomo y endocrino, participan de manera activa en estos reajustes circulatorios de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, monocitos y otros elementos sanguíneos, como las plaquetas. La dilatación y contracción de esfínteres pre y pos vénulas poscapilares, respectivamente, enlentece la circulación a ese nivel e incrementa las colisiones entre los leucocitos, y entre estos y la pared del vaso sanguíneo. Es en la pared endotelial de estas vénulas poscapilares, donde se lleva a cabo el proceso de trasmigración de la circulación sanguínea a los espacios intersticiales. (Dhabhar, 2013) A nivel local, en las venas poscapilares, el proceso de trasmigración está influido por factores de índole mecánica y hormonal. El enlentecimiento de la circulación local en las vénulas poscapilares aumenta las posibilidades de

choque de los leucocitos con los endotelios vasculares a ese nivel, y se crean las condiciones propicias para el rodamiento (*rolling*) y posterior detención (*arrest*) de estos y de su trasmigración al espacio extracelular, a través de los espacios intercelulares endoteliales. El incremento de la expresión de moléculas de adhesión, constitucionalmente presentes en las membranas celulares leucocitarias y en los endotelios vasculares venulares, y la expresión *de novo* de otras, por lo general ausentes, está determinado por citocinas, hormonas y neurotransmisores, sobre todo producidos por los sistemas inmune, endocrino y nervioso en situaciones estresantes.

Una asociación bien demostrada existe entre el estado de ánimo antenatal de la madre y la conducta del feto, observada por ultrasonido desde las semanas 27 y 28 en adelante. Más aun, en 14 estudios prospectivos independientes se ha demostrado una vinculación entre los estados de ansiedad-estrés antenatal de la madre y problemas cognitivos, conductuales y emocionales del niño. Diferentes edades gestacionales han sido reportadas como vulnerables para que se produzca un efecto a largo plazo del estado antenatal de ansiedad-estrés y diferentes mecanismos actúan sobre esta programación en estadios distintos. Entre estos se destaca el atribuido al cortisol, que cruza la barrera placentaria y afecta al feto provocándole disturbios en sus procesos de desarrollo. (Kanecki, Tyszko, Wislowska, Łyczkowska, 2013)

El desarrollo del eje HHA, del sistema límbico y de la corteza prefrontal probablemente se ven afectados por la ansiedad-estrés antenatal sufridos por la madre. La magnitud de los efectos a largo plazo sobre el desarrollo fetal es de gran importancia, razón por la que deben ser garantizados los programas para reducir dicho estrés en la gravidez". (Kaneckin y colaboradores, 2013)

Cada individuo reacciona de forma diferente ante las disímiles situaciones de estrés. (Schut, Weik, Tews, Gieler, Deinzer, 2013) Existen numerosos factores que inciden en esta respuesta diferencial:

1. Factores genéticos: a) genes que codifican estructuras y funciones del sistema neuroendocrino, especialmente aquellas que componen el sistema de estrés; b) genes que codifican rasgos que influyen en la personalidad; c) genes que codifican estructuras y funciones del sistema inmune.
2. Factores adquiridos: a) la acción del medio ambiente natural sobre el individuo; b) el aprendizaje histórico del individuo en un entorno social determinado, incluidas sus vivencias propias, especialmente las relacionadas a situaciones de estrés.
3. Personalidad de cada individuo: síntesis de los rasgos genéticos y los factores adquiridos. (Schut y colaboradores, 2013)

Las emociones y el sistema inmune

Se han realizado cientos de experimentos que correlacionan la respuesta inmune con ciertos

estados psicológicos en humanos. Por ejemplo, la muerte de un pariente cercano, que ha sido relacionada con la aparición de síndromes depresivos y con aumento en la morbilidad general. Las experiencias han demostrado que los viudos y viudas tienen una respuesta linfoproliferativa menor y una menor actividad de las células NK. Otras experiencias han mostrado efectos parecidos en situaciones con separación conyugal o relaciones conflictivas de pareja, así como en la aparición de enfermedades dermatológicas. (Su y colaboradores, 2014; & Brazinet, Layé, 2014)

Los trabajos han incluido experiencias cotidianas, pero también situaciones simuladas en laboratorio. En ellas se crean situaciones breves de pánico y se obtienen incrementos en la actividad de células NK durante períodos también breves (hasta de 15 minutos). Otros experimentos han analizado la influencia de la variable control sobre la situación ansiógena. Así, los sujetos que tenían (o creían tener) control sobre la causa de la ansiedad breve (y los sujetos del grupo control) no presentaban disminución en la actividad de los NK, pero sí aquellos que no lo tenían. (Su y colaboradores, 2014; Brazinet, Layé, 2014 & Morgan, Irwin, Chung, Wang, 2014) Resultados de estudios científicos publicados en los últimos 10 años avalan la existencia de terapias no farmacológicas que, tras su aplicación, aumentan los niveles de IgA salival, promoviendo a su vez una mejor calidad de vida y bienestar biopsicosocial. Determinadas alternativas, como Reiki o musicoterapia, canto coral, meditación y visualización de videos humorísticos, entre otras, constituyen técnicas terapéuticas alternativas con gran potencial de las que disponen los psicólogos clínicos y la comunidad médica en general para mejorar el bienestar de los individuos y capacitarlos para afrontar en mejores condiciones las situaciones personales conflictivas. (Calleja, de la Rubia, Corchón, Selvi, 2015)

La mayoría de los estudios que han intentado demostrar el vínculo entre el humor y el sistema inmunológico han evaluado la IgA-s, considerada como la primera línea de defensa del organismo contra infecciones virales y bacterianas de tipo respiratorio. Igualmente, se han asumido diferentes perspectivas teóricas para conceptualizarlos efectos del humor sobre la salud y diferentes aproximaciones metodológicas, incluidos estudios experimentales de laboratorio y de corte correlacional. En los estudios experimentales, los participantes son expuestos típicamente a cintas de video con contenido humorístico, al tiempo que se toman medidas de ciertos componentes del sistema inmunológico antes y después de verlas. En algunos estudios se incorporan grupos control con videos neutrales de contenido emocional o generadores de emociones negativas. Los resultados mostraron que sólo en el grupo que observó el video humorístico con expresión de risa hubo un incremento significativo de inmunoglobulina A. En los estudios correlacionales, generalmente se toman medidas del sentido de humor mediante autorreportes, que se relacionan

con medidas de componentes inmunológicos. (D'Anello, Escalantey, Sanoja, 2004)

¿Cuál es el mecanismo del efecto del humor sobre los cambios en IgA? Aunque una sustancial atención científica se ha dirigido hacia el impacto biológico de los estímulos estresantes, hay pocos datos que describan los efectos endocrinos y de inmunomodulación de las emociones positivas. El estado actual de la investigación no permite elaborar conclusiones definitivas. Según Berk, la risa espontánea y placentera sirve para modular componentes específicos del sistema inmunológico; modular, en este caso, significa que los químicos segregados durante la experiencia de la risa actúan como conectores de receptores en la superficie de las células inmunes, y que esta conexión estimula ciertos cambios en su estructura molecular. Las moléculas conocidas como inmunorreguladoras funcionan como conectores que se fijan en los receptores, aumentando o disminuyendo la actividad de las células inmunes. Por otra parte, la risa puede estar asociada con cambios en la circulación de los niveles de catecolaminas y cortisol, los cuales pueden tener a su vez un impacto en varios componentes del sistema inmunológico. Una hipótesis similar ha sido propuesta por Fry, quien señala que la risa es la responsable de la producción de endorfinas y que el humor sin risa no tiene efecto benéfico sobre la salud. (D'Anello y colaboradores, 2004)

Evidencias clínicas de la psiconeuroinmunoendocrinología

Se ha demostrado que el empleo de antipsicóticos, como el haloperidol, induce depresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con la consiguiente disminución de cortisol; esto se une a una disminución paradójica de los niveles de IL-6. Este efecto farmacológico en el eje endocrino está justificado por el bloqueo de los receptores D2 de dopamina, el cual también está representado en el hipotálamo afectando la producción de hormonas estimulantes. El mecanismo por el cual decrecen los niveles de IL-6 no está completamente esclarecido; no obstante, está demostrado que los pacientes esquizofrénicos con altos niveles de IL-6 en el primer episodio psicótico presentan mala respuesta al tratamiento. (Bazinet, Layé, 2014)

Los factores psicológicos también pueden influenciar la respuesta inmune, dado a que la psiquis tiene como base funcional el cerebro y los neurotransmisores que median su funcionamiento. Por ejemplo, el estrés crónico se relaciona con la aparición de enfermedades coronarias y el proceso de aterosclerosis. Kim Tal y colaboradores evidenciaron en adultos mayores, que los factores psicológicos se relacionan, positiva o negativamente, con procesos de metilación del ADN en genes relacionados con el proceso inflamatorio relacionado con la aterosclerosis. De esta manera se demuestra cómo los factores psicológicos pueden interrelacionarse con la expresión del material genético y afectar el fenotipo del paciente. Otros trastornos, como el síndrome de colon irritable,

enfermedades autoinmunes y trastornos de la piel muestran una fuerte relación entre el sistema inmune y el estado psicológico del paciente. También, la dieta puede influir en la aparición de estados depresivos secundarios al proceso inflamatorio de bajo grado que se genera por alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Este constituye el ejemplo en sentido contrario a la relación antes expresada. (Morgan y colaboradores, 2014)

Otros estudios han demostrado que una intervención psicológica basada en la meditación logra disminuir los síntomas de ansiedad, depresión y estrés. Pero lo más interesante de este estudio es que la reducción de los síntomas se traduce en una reducción de los niveles de cortisol en saliva. Este otro ejemplo ilustra la clara conexión entre la psiquis y el sistema endocrino. En este caso el mediador de esta conexión es el cerebro, donde a través de la actividad consiente de la corteza cerebral se logra modificar la naturaleza de los neurotransmisores del sistema límbico, encargado de las emociones, y de esta manera modular la actividad hipotalámica que se traduce en una reducción de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. (D'Anello y colaboradores, 2004)

Estudios centrados en tumores particulares, como el caso del cáncer de mama, demostró que una intervención del tipo "espiritual", basada en la práctica de ejercicios como el yoga, el Qigong, el Tai Chi, terapias de relajación y visualización, entre otras, logró disminuir las emociones negativas, así como modificar las citocinas inflamatorias, con un impacto positivo en la supervivencia. Otro autor realizó una estrategia de lucha contra el estrés en pacientes con melanoma no metastásico. El autor demostró que la intervención terapéutica produjo un incremento en el conteo de células de defensa respecto a los valores basales. Estos hallazgos muestran la clara relación entre la esfera psicológica y el sistema inmune; además, demuestra como a través de la intervención psicológica se pueden modificar las poblaciones leucocitarias, presuntamente a través de la activación del sistema nervioso autónomo. (Calleja y colaboradores, 2005)

Los descubrimientos más recientes de la PNIE apuntan a la existencia de un vínculo entre la microbiota y la salud mental del individuo. La microbiota intestinal de niños nacidos por vía transplacentaria es dominada por los lactobacilos, bifidobacterias y bacteroides; mientras que en los niños nacidos por cesárea la microbiota es dominada por *Estafilococos*, *Corynebacterias*. Sin embargo, la dieta, el uso de antibióticos puede modificar esta microbiota. Se ha demostrado que la microbiota puede influenciar el desarrollo neurocognitivo del niño a través de las interacciones establecidas entre el sistema inmune, nervioso y endocrino. (Morgan y colaboradores, 2014)

La explicación de este hecho parte de la acción que tiene la microbiota en el estado de activación del sistema inmune; la producción de factores, como

citocinas y quimiocinas, pueden actuar sobre las neuroglias, promoviendo el crecimiento axonal y dendrítico, lo que favorece la interconexión neuronal y las sinapsis. Alteraciones del microbioma aumentan la vulnerabilidad a trastornos neuropsiquiátricos, como la esquizofrenia, sobre todo cuando estas alteraciones ocurren en el primer año de vida y en la adolescencia. La conexión entre la psiquiatría y la dermatología es un complejo proceso, que involucra los sistemas neuroendocrino e inmunológico denominado sistema neuro-inmuno-cutáneo. Se ha descrito que el estrés psicológico inhibe la síntesis de lípidos en la epidermis, al alterar de manera secundaria la homeostasis en la permeabilidad de la barrera epidérmica, que provoca la activación de factores desencadenantes para algunas dermatosis inflamatorias crónicas, como es el caso de la psoriasis. (Pérez, Doural, Chávez, 2013)

Existen evidencias del empleo de diversas técnicas psicológicas en el tratamiento del asma bronquial e, incluso, meta análisis que fundamentan estos estudios y le confieren especial valor al empleo de la hipnosis en la terapéutica de esta enfermedad. Sin embargo, es un reclamo de la comunidad científica que se desarrollen nuevas investigaciones que aporten datos significativos en este campo, por lo que se considera por los autores que es de utilidad el diseño de terapéuticas específicas, reductoras de estrés en el asma bronquial mediante el empleo de la hipnosis. A través de la utilización terapéutica intrahipnótica, con control de los marcadores de estado de conciencia, es presumible que se logre reducir el estrés de los pacientes asmáticos, lo cual repercutiría sobre los indicadores humorales y clínicos de la respuesta inmune y, por tanto, sobre la calidad de vida de estos enfermos. (Rodríguez, M., Rodríguez, P., 2013)

CONCLUSIONES

La psiconeuroinmunoendocrinología estudia la interacción entre los procesos psíquicos y los sistemas nervioso, endocrino e inmune y, de forma integradora, las interrelaciones del proceso salud-enfermedad. Diversas investigaciones muestran la estrecha relación entre el surgimiento y desarrollo de enfermedades somáticas con determinadas alteraciones psicológicas, entre ellas el estrés, la ansiedad y depresión. La mayoría de los autores concuerdan que nuevas terapias no farmacológicas basadas en mecanismos psiconeuroendocrinoinmunológicos específicos constituyen un gran abanico de opciones terapéuticas y diagnósticas para múltiples enfermedades, como la psoriasis, el asma bronquial, el cáncer, infecciones virales crónicas, entre otras. Terapias como la meditación, visualización, musicoterapia o Reiki aumentan los niveles de IgA a nuestras defensas inmunológicas a nivel de las mucosas. Garantizar la estabilidad emocional, una personalidad bien estructurada y la utilización adecuada de los recursos de afrontamiento facilitan un buen sistema inmunológico y, por ende, una fuerte barrera de protección a las enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Abbas, A. K., Lichtamn, A. H., Pillai, S. (2014). *Cellular and molecular immunology*. California: 8 ed: Elsevier Health Sciences.
- Armas, R. P., Estrada, D. M. D., & Valera, P. L. C. (2013). Aspectos psicológicos para el manejo de la psoriasis. *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay*, 3(4), 268-271. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=47272>.
- Bazinet, R. P., & Layé, S. (2014). Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(12), 771. Recuperado de: <https://www.nature.com/articles/nrn3820>.
- Cabrera Macias, Y., Alonso Remedios, A., López González, E., & López Cabrera, E. (2017). ¿Nos enferman las preocupaciones? Una respuesta desde la Psiconeuroinmunoendocrinología. *MediSur*, 15(6), 839-852. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000600013.
- Calleja, S. M., de la Rubia Ortí, J. E., Arreche, S. C., & Sabater, P. S. (2015). Terapias no farmacológicas que aumentan el bienestar del paciente incrementando los niveles de inmunoglobulina A. *Calidad de vida y salud*, 8(1). Recuperado de: <http://revistacdvs.uflor.edu.ar/index.php/CdVUFLO/article/view/111>.
- Chamizo, A. M., & Urbina, G. N. R. (2012). Cerebro y comportamiento: una revisión. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento (RACC)*, 4(2), 75-89. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3983561>.
- D'Anello, S., Escalante, K., & Sanoja, C. (2014). Niveles de inmunoglobulina A secretora y humor. *Psicología y Salud*, 14(2), 165-177. Recuperado de: <http://revistas.uv.mx/index.php/psicysalud/article/view/836>.
- Dhabhar, F. S. (2013). Psychological stress and immunoprotection versus immunopathology in the skin. *Clinics in dermatology*, 31(1), 18-30. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X11003294>.
- Dosne Pasqualini, C. (2013). Stress y resiliencia: Hans Selye y el encuentro de las dos culturas. *Medicina (Buenos Aires)*, 73(5), 504-505. Recuperado de: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802013000600023&script=sci_arttext&tIng=en.
- Fava, G. A., Guidi, J., & Sonino, N. (2016). The psychosomatic practice. *Acta dermato-venereologica*, 96(217), 9-13. Recuperado de: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2431>.
- França, K., Chacon, A., Ledon, J., Savas, J., & Nouri, K. (2013). Psychodermatology: a trip through history. *Anais brasileiros de dermatologia*, 88(5), 842-843. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962013000500842&script=sci_arttext&tIng=es.
- Honeyman, J. F. (2016). Psychoneuroimmunology and the Skin. *Acta dermato-venereologica*, 96(217), 38-46. Recuperado de: <https://www.ingentaconnect.com/content/mjl/adv/2016/00000096/A217s217/art00009>.
- Jafferany, M., & Franca, K. (2016). Psychodermatology: basics concepts. *Acta dermato-venereologica*, 96(217), 35-37. Recuperado de: <https://www.ingentaconnect.com/content/mjl/adv/2016/00000096/A217s217/art00008>.
- Kanecki, K., Tyszko, P., Wisłowska, M., & Łyczkowska-Piotrowska, J. (2013). Preliminary report on a study of health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, 33(2), 429-434. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-012-2421-5>.
- Kelley, K. W., McCusker, R. H. (2014, October). Getting nervous about immunity. In *Seminars in immunology*, 26(5), 389-393. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532314000128>.
- Kim, D., Kubzansky, L. D., Baccarelli, A., Sparrow, D., Spiro, A., Tarantini, L., ... & Schwartz, J. (2016). Psychological factors and DNA methylation of genes related to immune/inflammatory system markers: the VA Normative Aging Study. *BMJ open*, 6(1), e009790. Recuperado de: <http://bmjopen.bmj.com/content/6/1/e009790.short>.
- Linares, V. R., Burón, R. R., Rodríguez, J. A. P., López, L. J. G., & Guadalupe, L. A. O. (2008). Psiconeuroinmunología: conexiones entre sistema nervioso y sistema inmune. *Artículos en PDF disponibles desde 1994 hasta 2013. A partir de 2014 visítenos en www.elsevier.es/sumapsicol*, 15(1), 115-142. Recuperado de: <http://publicaciones.konradlorenz.edu.co/index.php/sumapsi/article/view/19>.
- Losada, A. V. (2017). Sociopsiconeuroinmunoendocrinología. Contribución teórica de la relación entre la sociología y la psiconeuroinmunoendocrinología. *Revista Mexicana de Investigación en Psicología*, 9(1), 73-80. Recuperado de: <http://revistamexicanadeinvestigacionenpsicologia.com/ojs/index.php/RMIP/article/view/229>.
- López, A., Barreda, C. (2005). *Estrés*. México, DF: Fisiología Humana.
- Martino, P., & De Bortoli, M. A. (2015). Perimenopausia: revisión de sus implicancias anímicas y cognitivas. Una encrucijada psico-neuro-endocrina. *Cuadernos de Neuropsicología*, 9(2), 13-29. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6036061>.

- Morgan, N., Irwin, M. R., Chung, M., & Wang, C. (2014). The effects of mind-body therapies on the immune system: meta-analysis. *PLoS one*, 9(7), e100903. Recuperado de: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0100903>.
- Muscatello, M. R. A., Bruno, A., Scimeca, G., Pandolfo, G., & Zoccali, R. A. (2014). Role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(24), 7570. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069288/>.
- O'Connor, T. G., Moynihan, J. A., & Caserta, M. T. (2014). Annual research review: the neuroinflammation hypothesis for stress and psychopathology in children-developmental psychoneuroimmunology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(6), 615-631. Recuperado de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpp.12187>.
- Ormseth, S. R., Draper, T. L., Irwin, M. R., Weisman, M. H., Aréchiga, A. E., Hartoonian, N., ... & Nicassio, P. M. (2015). Multidimensional model of disability and role functioning in rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, 67(12), 1686-1692. Recuperado de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.22658>.
- Owen, J.A., Punt, J., Stranford, S.A. (2013). *Kuby immunology*. New York: 7 ed: WH Freeman New York.
- Pérez, M., Oliver, G. (2017). *Inmunología en el humano sano*. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas.
- Rodríguez, M. R., & Sánchez, P. M. R. (2016). Hipnosis: modelo terapéutico para el asma bronquial. *MULTIMED Revista Médica Granma*, 20(1), 90-107. Recuperado de: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/134>.
- Roitt, I.M., Delves, P.L., Martin, S.J. (2014). *Inmunología: fundamentos*. 12 ed: Editorial Médica Panamericana.
- Rosenkranz, M. A., Davidson, R. J., MacCoon, D. G., Sheridan, J. F., Kalin, N. H., & Lutz, A. (2013). A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. *Brain, behavior, and immunity*, 27, 174-184. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159112004758>.
- S Moscoso, M. (2009). De la mente a la célula: Impacto del estrés en psiconeuroinmunoendocrinología. *Liberabit*, 15(2), 143-152. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1729-4827200900020008&script=sci_arttext.
- Schut, C., Weik, U., Tews, N., Gieler, U., DeinzeR, R., & Kupfer, J. (2013). Psychophysiological effects of stress management in patients with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Acta dermato-venereologica*, 93(1), 57-62. Recuperado de: <https://www.ingentaconnect.com/content/mjl/adv/2013/00000093/00000001/art00010>.
- Solomon, G. F., & Moos, R. H. (1965). The relationship of personality to the presence of rheumatoid factor in asymptomatic relatives of patients with rheumatoid arthritis. *Psychosomatic Medicine*, 27(4), 350-360. Recuperado de: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.564.6793&rep=rep1&type=pdf>.
- Su, K. P. (2015). Nutrition, psychoneuroimmunology and depression: the therapeutic implications of omega-3 fatty acids in interferon- α -induced depression. *BioMedicine*, 5(4). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4662939/>.
- Su, K. P., Lai, H. C., Yang, H. T., Su, W. P., Peng, C. Y., Chang, J. P. C., & Pariante, C. M. (2014). Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon-alpha-induced depression: results from a randomized, controlled trial. *Biological psychiatry*, 76(7), 559-566. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000632231400047X>.
- Venter, C. (2008). *Genes have very little impact on life outcomes*. India: India Today.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.