

CAPÍTULO VII

ALERGIAS Y ESTRÉS

Jorge Oswaldo Castro, M.D.

En las últimas décadas con los avances científicos logrados se ha ampliado más el entendimiento del sistema inmune y con ello un discernimiento de la patogénesis de las enfermedades alérgicas y el asma. Igualmente se han desarrollado medidas terapéuticas novedosas en la búsqueda de un mejor control de la enfermedad alérgica.

El caso particular del asma muestra que es una enfermedad compleja. Aunque haya una restauración permanente de la función pulmonar como resultado de una simple acción terapéutica, no se vislumbra inmediatamente su curación debido a la interacción de varios obstáculos fundamentales. Se sabe que el asma no es una enfermedad, es un síndrome, en ella no hay un simple gen involucrado, las causas precipitantes del asma son diversas e incluso en ocasiones no son claramente identificables y por lo tanto requiere diferentes terapias¹. Otro paradigma conceptual es el caso de pacientes que tienen alergia y no tienen asma y en cambio muchos pacientes tienen asma, pero no tienen alergia².

Otras entidades alérgicas se presentan con mayor complejidad desde el punto de vista etiológico, clínico y terapéutico, más a la luz de los nuevos conceptos que involucran directamente el sistema nervioso central y pro-

ducen variaciones notables en cada aspecto del comportamiento de este síndrome alérgico.

El estrés psicológico, un estímulo cardinal del sistema nervioso central, emerge como una variable fundamental no solo de estas condiciones alérgicas, sino de otros problemas médicos como hipertensión arterial, dolores crónicos, bradicardia, taquicardia, fiebre prolongada, infecciones, etc.³ El estrés crónico incrementa la susceptibilidad a enfermarse; sin embargo hay diferencias individuales importantes como respuesta al estrés.

La psiconeuroinmunología, estudia la relación bidireccional entre el cerebro, el comportamiento y el sistema inmune. Esta disciplina también se interesa en los efectos subsecuentes de la interacción, el desarrollo y la progresión de la enfermedad y cómo evoluciona la salud física. Osler, hace más de veinte años propuso la relación del asma y el sistema nervioso central; está la “hipótesis neurogénica”, postula la deficiencia de receptores adrenérgicos-, la hiperactividad parasimpática o ambas; menciona el verdadero papel de la estimulación neurológica y simpática en relación con la secreción de los mastocitos al conectar el sistema inmune, el sistema nervioso y el estrés².

RELACIÓN ENTRE EL SISTEMA INMUNE Y EL CEREBRO

La mayor influencia del cerebro sobre el sistema inmune es ejercida a través de una primera vía, el eje hipotálamo hipofisario. El hipotálamo ocupa un área pequeña del diencefalo y regula funciones vegetativas como el crecimiento, la reproducción, la función tiroidea, el apetito y el sueño. Está inervado densamente y conectado con el sistema límbico, involucrado a su vez con los procesos adaptativos, neuroendocrinos y respuestas emocionales al estrés. El hipotálamo es el vínculo eferente con el cerebro visceral; recibe información de la periferia, integra la información con el medio interno y ajusta ciertas funciones como la del sistema nervioso simpático y la secreción endocrina. El hipotálamo influye directamente con la hipófisis a través de una variedad de polipéptidos o “factores de secreción”, como el factor liberador de corticotropina (CRF), el cual regula la secreción de corticotropina (ACTH) desde el lóbulo anterior de la glándula hipofisaria. Otras hormonas de secreción hipotalámica, son la tirotrina, factor liberador de la hormona del crecimiento y el factor liberador de la hormona luteinizante. Estos factores liberadores inducen la

secreción de tirotrópina, la hormona del crecimiento y la hormona luteinizante de la hipófisis anterior. Además, la somatostatina hipotalámica y la dopamina inhiben la secreción de hormona del crecimiento y prolactina, respectivamente⁴.

La evidencia de la conexión entre el sistema inmune y el sistema nervioso central se ha derivado de numerosos estudios. Al inducirse lesiones eléctricas en determinadas áreas del hipotálamo se producen alteraciones de la función del sistema inmune; estos efectos, facilitador e inhibidor, observados en post-hipofisectomía indican que la función hipofisaria media los efectos del hipotálamo. Lesiones en la hipófisis pueden inhibir o estimular ciertas funciones inmunes. El hecho básico es que el hipotálamo y la hipófisis pueden producir los dos efectos inmunosupresor o inmunoestimulador, con influencia hipotalámica; la hipófisis provee un fuerte mecanismo de control del sistema inmune en magnitud y duración⁵.

Nuevas evidencias de la interacción sistema nervioso central–sistema inmune provienen de la observación de que ciertos neurotransmisores, neuropéptidos y neurohormonas afectan la función del sistema inmune tanto *in vivo* como *in vitro*; gracias a receptores identificados para estas moléculas en linfocitos y macrófagos. Catecolaminas, norepinefrina, neuropéptido Y, opiodes endógenos como las encefalinas y endorfinas, lo mismo que adenosina y la adenosina 5' trifosfato, las cuales afectan directamente el sistema inmune. De la misma manera, otros neuropéptidos como el *péptido relacionado con el gen de la calcitonina*, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo y la sustancia P, son secretados por otras fibras nerviosas dentro del tejido linfoide y de igual manera afecta la actividad del sistema inmune^{5,6}.

Las citocinas, a su turno, elaboradas por actividad de las células del sistema inmune, pueden alterar la actividad del eje hipotálamo hipofisario y generar un mecanismo de retroalimentación negativo. Numerosos estudios han demostrado que el sistema nervioso simpático inerva ambas ramas del sistema, órganos inmunes primarios (timo, médula ósea) y órganos linfoides secundarios (ganglios linfáticos, bazo, placas de Peyer), lo cual indica que estímulos de variada naturaleza pueden ser transmitidos neurológicamente a los tejidos linfáticos, para conformar una segunda vía⁶; numerosos estudios sugieren que el sistema inmune podría ser acondicionable. Por ejemplo, acondicionar una respuesta de inmunosupresión ocurre cuando un estímulo sensorial es acompañado de una droga inmunosupresora;

ante una subsecuente exposición a un estímulo sensorial (condicionado), provoca una respuesta inmunosupresora⁴.

Una secuencia de eventos característicos se presenta, por ejemplo, cuando una persona es forzada a hablar en público, el sistema nervioso central es inducido a generar cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria, el tono vascular se altera, el peristaltismo intestinal se incrementa, todos estos cambios están dirigidos a que el individuo sobreviva al asalto estresante de hablar. De la misma forma, se ha propuesto que después de una lesión bacteriana o viral al huésped, también lleva al sistema nervioso central a inducir cambios en la actividad de las células del sistema inmune y aumenta la probabilidad de sobrevivencia. Se secreta norepinefrina de las terminaciones de las fibras nerviosas simpáticas después de reto antigénico; las células del sistema inmune expresan receptores específicos que ligan la norepinefrina. La estimulación de este receptor por la norepinefrina regula el nivel de actividad funcional de las células inmunes y la norepinefrina estimula los receptores adrenérgicos (R A), durante el proceso de una respuesta inmune y juega un papel clave en la prevención de enfermedades, el desarrollo y progresión de las mismas, en el caso que alguna alteración ocurriera en alguna parte de las vías de comunicación bidireccional⁶. *El sistema nervioso parasimpático inerva directamente las vías aéreas y la activación de este sistema se traduce en broncoconstricción y aumento de la secreción de moco.*

RESPUESTA DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I

Atopia es la producción exagerada de inmunoglobulina E, IgE, en respuesta a alérgenos del medio ambiente, se ha identificado esta IgE como un factor marcador a sufrir asma⁷. El asma alérgica, mediada por IgE, se caracteriza por la presencia de anticuerpos IgE en respuesta a los alérgenos del medio ambiente como los ácaros del polvo doméstico, la caspa de animales, los hongos y otros agentes. La IgE se une a los receptores de membrana de alta afinidad (Fc RI), en células efectoras como mastocitos y basófilos; después de una subsecuente exposición al mismo alérgeno se inicia una cascada inflamatoria por la liberación de mediadores proinflamatorios, los cuales explican los fenómenos de las fases aguda y tardía.

La molécula de IgE está conformada por una porción llamada fragmento antígeno - ligador F (ab) y un fragmento cristalizable Fc. La región F

(ab) liga una porción específica del alérgeno o epítope, mientras que la porción Fc se une a un receptor específico en la membrana de la célula efectora llamado Fc RI. El Fc RI consiste en un polipéptido de 4 cadenas,

2. La cadena α liga los cinco aminoácidos del dominio C3 de la porción Fc de la IgE, de tal forma que expone explícitamente la porción que liga al alérgeno hacia arriba⁸.

Al conformarse el complejo alérgeno – IgE-Fc RI, en el mastocito, sufre activación, se genera la liberación de mediadores pro-inflamatorios previamente formados y otros nuevos mediadores y que incluye citocinas, histamina, interleucinas, leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos. La liberación de IL-4, IL-13 (incrementa la síntesis de IgE), IL-5 (incrementa el reclutamiento endotelial y tisular de eosinófilos), contribuye con la respuesta inflamatoria crónica de las vías aéreas. La IgE regula el receptor Fc RI en los mastocitos y basófilos; esta autorregulación de la expresión del receptor Fc RI en presencia de altas concentraciones de IgE, repercute en una estimulación de los mastocitos y en liberación de mediadores a concentraciones bajas de alérgenos⁹.

El Fc RI se expresa sobre las células dendríticas que al ligar la IgE aumenta la captación de alérgenos y su presentación respectiva al linfocito CD4, lo cual conduce a un aumento de la proliferación de linfocitos T y a diferenciación y activación de eosinófilos¹⁰.

El precursor de las células dendríticas (pDC1) emerge como agente clave en la presentación del alérgeno a los linfocitos de las vías aéreas y promueve la diferenciación de las células T hacia células Th1 y Th2 por las subpoblaciones pDC1 y pDC2, respectivamente. Estas células pDC se hallan en sangre periférica, que en sus estadios iniciales de desarrollo y según los estímulos inmunológicos se desplazan a los tejidos y diferenciarse a células dendríticas maduras¹¹.

Mosman y colaboradores, 1988, identificaron, en ratones, dos subpoblaciones de linfocitos CD4 ayudadoras (Th), posteriormente denominadas Th1y Th2 con base en las diferentes citocinas que secretan y vinculan a estas subpoblaciones en un papel determinante en la respuesta inflamatoria alérgica. Las citocinas producidas por las células Th2 son la IL-3, IL-4, IL-5 e IL-13; las citocinas del perfil Th1 son IL-10, INF- γ , mientras que la IL-12, factor estimulante de colonias granulocíticas-macrofagico (GM-CSF), son producidas por ambas subpoblaciones. Las células Th2 que se han aislado de las mucosas de las vías aéreas de pacientes con asma

alérgica, regulan y deprimen la acción de las células Th1 y la secreción de INF- γ , de esta dinámica surge la respuesta inflamatoria alérgica del asma.

En el proceso de activación celular, el linfocito T *naive*, requiere de dos señales directas: la vía del receptor de la célula T CD4 y el antígeno (epitope-alérgico) unido al CMH-II de la célula presentadora; la otra vía co-estimuladora, involucra a la familia de las moléculas B7 (CD80) que se une a la molécula CD28 del linfocito T². La molécula CD28 en el linfocito T posee dos ligandos principales: B7.1 que inhibe la activación de los linfocitos Th2 y la B7.2, que induce la activación de linfocitos T y diferenciación a células Th2. Una tercera señal se procesa posteriormente cuando los linfocitos CD4 expresan la molécula proteica cuatro asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) que liga la molécula B7 (CD80); actúa como un regulador negativo de la función de las células T e inhibe la diferenciación Th2.

Existen múltiples factores que influyen la regulación, reclutamiento y función efectora de las células Th2. El reclutamiento de las células CD4 Th2 es dependiente de la expresión de receptores para quimocinas, CC. Las células Th2 expresan receptores CCR3 (ligando exotoxina, RANTES, MCP-3, 4), CCR4 (MDC/TARC), CCR8 (I-309) y CRTh2 (PGD2). IL-16 ligando de CD4, también funciona como factor quimiotáctico específico. La regulación de las citocinas efectoras Th2 es dependiente de citocinas que favorecen el perfil Th2 (IL-4 e IL-25) y sus respectivos factores de transcripción, GATA-3, STAT-6 y c-maf; mientras la regulación negativa ocurre a través de las citocinas que favorecen el perfil Th1 (IL-12, IL-18, IL-23 e IL-27),

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES DE LA PSICONEUROINMUNOLOGÍA Y SU RELACIÓN CON ALERGIAS

La conexión entre estrés psicológico y las reacciones inmunes de hipersensibilidad permanece sin ser clarificada plenamente. El efecto del estrés sobre la inmunorregulación, que a su turno modula la respuesta de hipersensibilidad, el sistema endocrino, el sistema inmune, las citocinas, los neuropéptidos, la relación Th2 y otros mecanismos (estrés oxidativo, resistencia a GCS y disfunción intestinal) son todos los aspectos que interactúan por diferentes vías y que serán expuestos en su orden¹³.

El impacto sobre la función del sistema endocrino y la red inmune, del estrés agudo (desde unos minutos y menos de una hora) y el estrés

crónico (que persiste por días a meses), se concentra más en un proceso de disregulación del sistema inmune, que en un efecto inmunosupresor. Desde otro frente de apreciación, es posible que el aumento mundial de la prevalencia de la enfermedad alérgica en las últimas décadas, pueda estar relacionado con otros conceptos diferentes a la susceptibilidad genética, o a la exposición de microbios (teoría higienista) y en cambio tener en cuenta el estrés materno prolongado, asociado a niveles elevados y sostenidos del cortisol¹³.

La modificación endocrina inducida por el estrés puede alterar el desarrollo de una respuesta inmune en niños, y posteriormente incrementar la susceptibilidad a la alergia en individuos genéticamente predispuestos, ya que el cortisol materno atraviesa la placenta y, como se sabe, los GCS son inmunomoduladores muy potentes que regulan el balance Th1/Th2 dirigido a la respuesta Th2.

VÍAS NEUROENDOCRINAS DEL ESTRÉS QUE AFECTAN LA RESPUESTA INMUNE EN ENFERMEDAD ALÉRGICA

Neuropéptidos centrales. Particularmente la hormona secretora de corticoides o factor CRF/CRH, inicia una respuesta sistémica al estrés, por activación de vías neuroendocrinológicas como el sistema nervioso simpático, eje hipotálamo- hipofisiario y el sistema renina angiotensina,

Cuadro 7.1. Vías neuroendocrinas del estrés que afectan la respuesta inmune en enfermedad alérgica

1. Neuropéptidos del sistema nervioso central
2. Hormona secretora de corticotropina
3. Inervación neuroendocrina
4. Hormona adreocorticotropica (ACTH)
5. Glucocorticoides
6. Las catecolaminas

acompañadas de la secreción de las hormonas del estrés (catecolaminas, hormona del crecimiento, glucagón y renina).

Hormona secretora de corticotropina. CRF/CRH. Es una hormona polipeptídica y neurotransmisora involucrada primordialmente en las respuestas fisiológicas del estrés; una vez secretada desde el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV-H), actúa sobre la adenohipófisis y estimula la secreción de la hormona adrenocorticotropica, ACTH o *corticotropina* y otras sustancias biológicamente activas como β -endorfinas. La arginina-

vasopresina, secretada por el núcleo PV, sinergiza con la CRF y estimula la secreción de ACTH. El estrés y la CRF influyen la respuesta inmune y estimulan la secreción de GCS, catecolaminas, citocinas e histamina, acompañado de sus efectos fármaco-fisiológicos característicos. El núcleo *propiomelanocortin* es directamente activado e inducen la analgesia que ocurre durante el estrés.

La *inervación neuroendocrina* relaciona el sistema del estrés con el sistema inmune, a través de *fibras simpáticas* que descienden del cerebro a los órganos linfoides. Fibras nerviosas simpático-noradrenérgicas y simpático post-ganglionares péptido Y inervan la musculatura y el parénquima de los órganos linfoides primarios (timo, médula ósea) y secundarios (nódulos linfáticos, bazo)⁶.

La inervación noradrenérgica de los órganos linfoides parece que tiene como células blanco los timocitos maduros e inmaduros, células epiteliales tímicas, linfocitos T, macrófagos, mastocitos, células plasmáticas y las células enterocromafínicas. La zona nodular y folicular de maduración de linfocitos B, está pobremente inervada por fibras noradrenérgicas. Los órganos linfoides reciben inervación sensorial peptidoadrenérgica, concentrada en el parénquima. Los neuropéptidos más característicos, presentes a altas concentraciones, son taquicininas, sustancia P, neurocinina A, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP/PHI). Hay una coexistencia de las taquicininas con el receptor de los GCS (GCS-R) y la hidrolasa de tirosina con el neuropéptido Y. La secreción de neuropéptidos y norepinefrina juega un papel fundamental en el control del flujo sanguíneo a órganos linfoides y el tráfico de leucocitos dentro de los vasos⁶.

La *sustancia P* interviene en la activación de macrófagos y secreción de IL-6 y puede iniciar la degranulación de los mastocitos. El factor CRF/CRH también induce a los macrófagos en la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y FNT- e induce la degranulación de los mastocitos.

La *neurocinina SP* es un mediador central muy importante, pues controla la transición entre estrés agudo y crónico. La neurocinina SP inhibe la actividad basal del eje HHA al estrés agudo; actúa a través de un receptor central neurocinina -1, y reduce la duración de la respuesta al estrés. Los niveles de CRF/CRH se incrementan por el estrés, después de utilizar un antagonista del receptor de neurocinina-1. En modelos animales a los que se les ha inducido exacerbación estresante de la inflamación alérgica, las

vías aéreas responden con infiltración celular y reactividad local. Fue bloqueada al administrar el antagonista del receptor de la neurocinina- 1.

El eje hipotálamo hipófisis adrenal y el eje simpático- medula- adrenal, secretan las hormonas del estrés, epinefrina, norepinefrina y cortisol; la hipófisis secreta prolactina y hormona del crecimiento y los péptidos cerebrales melatonina, -endorfinas y encefalinas, sustancias que se ligan a receptores específicos en las células del sistema inmune y ejercen numerosos efectos reguladores en su activación, distribución y función. Por ejemplo, los linfocitos tienen receptores adrenérgicos a diferente densidad y sensibilidad que podrían afectar la respuesta al estrés entre las subpoblaciones celulares. Las células NK tienen de ambos receptores -adrenérgicos de alta densidad y afinidad alta, mientras que los linfocitos B tienen receptores de alta densidad pero de baja afinidad y los linfocitos T los tienen de baja densidad.

Los linfocitos periféricos pueden producir CRF/CRH e inducir proliferación de los linfocitos T y B. Estimulan la expresión de receptor de IL-2 (RIL-2), inhiben la producción de IL-1 e IL-6 por monocitos y alteran la permeabilidad vascular. La administración central de CRF/CRH se acompaña de disminución de la actividad de las células NK periféricas, lo que corrobora la gran sensibilidad de las células NK al estrés.

Los mastocitos son muy sensibles a ser activados al expresar receptores para CRF/CRH, en respuesta a una reacción cruzada con el receptor de la IgE, Fc RI, por ello secreta muchas de las citocinas y mediadores proinflamatorios. Como la piel es el órgano blanco de muchos mediadores del estrés, como CRF/CFH, ACTH, SP, cortisol, catecolaminas, prolactina, factor de crecimiento neurogénico, tales hallazgos podrían tener implicaciones en la fisiopatología y generar posibles cambios moleculares en dermatitis atópica, prurito neurogénico, urticaria o psoriasis, los cuales son exacerbados por el estrés¹⁶.

La *hormona adrenocorticotrópica*, ACTH conocida como *corticotropina*, es una hormona polipeptídica secretada por la adenohipófisis, por estímulo directo de CRF/CRH, a cumplir su función principal, estimular la glándula suprarrenal e inducir la secreción de esteroides adrenocorticales. Estos glucocorticoides influyen la circulación leucocitaria, induce una inmunosupresión de la inmunidad mediada por células y actúa directamente sobre la proliferación y la síntesis de IgM e IgE. Concentraciones bajas de ACTH pueden estimular la división celular de los linfocitos B y la síntesis de anticuerpos; pero a altas concentraciones los suprime e incluso

afecta la síntesis de citocinas. La ACTH posee un efecto citotóxico sobre las células NK¹⁷.

Los *glucocorticoides* (GCS) son hormonas del estrés muy importantes. Generan sus efectos, complejos, en respuesta endocrina, neuronal e inmune al unirse a su receptor de glucocorticoides (RG) citoplasmático. Hay dos subtipos de RG: receptor mineralocorticoide (RM), de alta afinidad, *tipo I* y otro de baja afinidad, receptor para glucocorticoides (GC) *tipo II*. Dadas las diferentes acciones de los RG y RM en el SNC, es importante conocer cómo es el tráfico de estos receptores entre el núcleo y el citoplasma; sus interacciones son reguladas por sus ligandos u otras moléculas que inducen actividad transcripcional. El receptor de alta afinidad RM es de control bajo, a niveles basales de cortisol circulante, mientras que el receptor de baja afinidad RG actúa durante los picos de cortisol en el ritmo circadiano y episodios de estrés¹⁵.

Casi todas las células inmunes expresan RG, con variaciones en el número por célula y podría ser un factor determinante en la respuesta a los esteroides. Los monocitos, por ejemplo, expresan el RG de alta densidad, mientras que los linfocitos expresan un nivel intermedio de RG. El timo expresa alta densidad de RG, por esta razón es muy sensible a los glucocorticoides. Hay numerosas células sensibles a los glucocorticoides, entre ellos eosinófilos, linfocitos T, células dendríticas y macrófagos¹⁵.

Los glucocorticoides inhiben la síntesis de citocinas proinflamatorias, como IL-12, FNT- , INF- , mientras que estimulan la producción de citocinas antiinflamatorias, como la IL-10. La IL-12 es un estimulador muy potente del INF- , que inhibe a su vez la producción linfocitaria de IL-4; al inhibir la IL-12 se vuelve un mecanismo primordial a través del cual los GCS afectan el balance Th1/Th2. Además, los glucocorticoides deprimen la expresión del receptor de IL-12 en las células T y NK.

Los glucocorticoides inhiben la activación de linfocitos T al bloquear la secreción de citocinas quimiotácticas, importantes en el reclutamiento y supervivencia celular, comprometidas en la inflamación alérgica. Los GCS afectan en una forma débil la secreción de especies reactivas del oxígeno y la proteína básica mayor por los eosinófilos; pero inhiben la acción del GM-CSF e IL-5 importantes en la división y supervivencia de los eosinófilos.

Los glucocorticoides inhiben la secreción de mediadores proinflamatorios de los macrófagos. Se ha demostrado sustancialmente que los glucocorticoides inhiben el tráfico de células del sistema inmune y es-

timulan la apoptosis de las mismas, limitan su accionar en la respuesta inflamatoria^{15,18}.

Las *catecolaminas* también son hormonas importantes del estrés que juegan un papel básico en la respuesta inmune. Receptores de catecolaminas se hallan en tejidos y células linfoides. Hay dos receptores acoplados a la proteína- G, son α_1 y α_2 adrenérgicos para la epinefrina (E) y norepinefrina (NE). Estos receptores se han detectado en linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Las células NK tienen receptores β_2 - adrenérgicos de alta densidad, igual que los linfocitos B y las células T citotóxicas, activándolas, y los linfocitos Th1, pero no se expresan en células Th2. Las catecolaminas pueden direccionar hacia un fenotipo Th2. Las CA inhiben fuertemente la producción de IL-12 e incrementan la producción de IL-10 principalmente por monocitos. Las CA tiene acción directa en el tráfico y circulación de linfocitos; movilizan rápidamente células NK desde los depósitos periféricos, pero ante estrés crónico disminuye el número de linfocitos, especialmente células NK de la sangre periférica¹⁸.

Se enfatiza que el sistema inmune y el *sistema de estrés* están interrelacionados y el entendimiento del *complejo molecular y mecanismos celulares* de esta interrelación es fascinante, porque ofrece un campo de posibilidades terapéuticas y profilácticas en beneficio del paciente alérgico.

PATOGÉNESIS PSICONEUROINMUNOLÓGICA DEL ASMA

El asma es considerada una de las enfermedades sicosomáticas más auténticas. Freour y otros autores afirman que el asma es una entidad constituida por una secuencia de ataques alérgicos y por el ensamblaje de hechos que incluyen antecedentes y la personalidad del paciente; esto incluye trastornos fisiológicos y psicológicos¹⁹.

Un ataque de asma que ocurre en el contexto de hiperreactividad bronquial, es inducido por estímulos no inmunológicos o inflamación inmunológica (exposición intermitente o cuasipermanente con un alérgeno). La asociación de estrés psicológico y alergia es un ejemplo ilustrativo que resume mecanismos que conducen a la precipitación de un ataque de asma inducido por polen. Se ha demostrado que el estrés psicológico disminuye el umbral de la excitabilidad bronquial a la acetilcolina (Ach). Las cantidades de Ach liberadas después de un estímulo estresante muy intenso de orden psicológico, oscilan entre rangos de 1000 – 3000 μ gs, similar cantidad a la liberada después de un estímulo alérgico, mientras que en un estímulo

estresante leve o moderado (como la impaciencia o la agresión), la cantidad liberada varía entre 200 – 250 μ gs. Similar situación ocurre cuando la Ach se libera luego de exposición a factores irritantes como ceniza o gases del medio ambiente. Con respecto a estrés moderado o agudo, observaciones clínicas en bebés que desarrollan respuesta inmune alérgica precozmente en su vida, muestran los efectos de las variaciones de los GC transcripcionales o postranscripcionales en la expresión de citocinas y otros mediadores inflamatorios. Estos niños, con predisposición genética a sufrir enfermedad alérgica acompañada de estrés inducido por niñeras, en etapas tempranas de la infancia, responden con niveles séricos aumentados de IgE, incremento en la producción de INF- e FNT. De igual manera, los índices de función pulmonar como FEV1 y FVC, son normales²⁰.

En resumen, la secuencia de eventos en un ataque de asma con estrés psicológico podría ser explicada por una descarga inmediata de Ach, secreción progresiva de neuropéptidos, especialmente compuestos broncoconstrictores (taquicinas: sustancia P, neurocinina A y B) siguientes a una hiperventilación e irritación de las terminaciones nerviosas no-mielinizadas tipo C, accesibles al contacto con el aire inspirado o de la lesión descamativa del epitelio. Deficiencia de respuesta -adrenérgica que resulta en una broncodilatación, inducida por la hiperventilación estresante; este concepto se ha demostrado al hallar niveles indetectables de epinefrina en orina en pacientes asmáticos sometidos a estrés, lo cual sugiere la existencia de un defecto adrenérgico en asma aguda¹⁹.

Otro mecanismo que opera directamente sobre la pared bronquial, como respuesta a la acción de neuromediadores sobre las células inflamatorias e indirectamente disminución de la resistencia a la infección, por reducción de la actividad de las células NK, reducción en la producción de anticuerpos, como la IgA secretora en saliva.

Hay que mencionar cambios neuroendocrinos seguidos por trastornos inmunes que incluyen una respuesta inflamatoria exagerada, infiltración celular aumentada seguida de la degranulación del mastocito por acción de la Ach y otros neuropéptidos, disminución de resistencia a la infección, especialmente de etiología viral, que se “beneficia” por la expresión incrementada de moléculas de adhesión, ICAM-1¹⁹.

Finalmente hay que mencionar el hipocortisolismo posterior a estrés prolongado, se presenta con una configuración de múltiples citocinas;

esta secreción baja de cortisol, se sostiene mientras perdure el estímulo estresante, lo que lleva a una situación patofisiológica y clínica más aguda.

PATOGÉNESIS PSICONEUROINMUNOLÓGICA DE LA RINITIS ALÉRGICA

Recordemos los postulados de Grinker de la asociación entre las emociones exageradas, hipersensibilidad olfatoria y congestión de la mucosa. La importancia de la rinitis alérgica ha trascendido no sólo porque puede precipitar un ataque de asma bronquial, que se asocia en un 50% de los niños alérgicos, sino que también la agrava e incrementa los índices de hospitalización. Johnson, Harrington y Perz en el 2004 diseñaron la Escala de Rinitis alérgica (ERA), tomando en consideración que la rinitis alérgica se ha relacionado con la conducta y desórdenes afectivos. El estudio demostró una excelente evidencia como instrumento médico y psicológico, especialmente para investigación de la relación entre síntomas de rinitis alérgica y otras condiciones psicológicas.

La rinitis alérgica como consecuencia de una respuesta inflamatoria alérgica puede ser exacerbada por una serie de estímulos inespecíficos que comprenden los psicológicos. La inflamación de la mucosa nasal que incluye vasodilatación, edema y secreción es consecuencia de una reacción de los mediadores inflamatorios. Un prototipo de estos agentes es la Sustancia P (SP), que en sujetos no alérgicos es autolimitado, no solo incrementa significativamente la IL-6, e IL-1 ; la misma sustancia, liberada como resultado de la irritación de las terminaciones nerviosas tipo C, en pacientes alérgicos con rinitis alérgica produce aumento de la permeabilidad vascular, incremento de los eosinófilos en el moco nasal y producción de IL-2-5, IL-1 e INF- .

Marshall, en el 2002, estudió los efectos de la rinitis alérgica estacional a la ambrosía en niveles de fatiga y humor y encontró cambios significativos en estas dos variables en un subgrupo de pacientes. El consideró, desde el punto de vista de la psiconeuroinmunología, que *las reacciones alérgicas generan cambios bioquímicos que afectan directamente el sistema nervioso central*. Un estudio de casos y controles de pacientes que acudían al servicio médico familiar de la Universidad del Valle con un cuadro agudo de rinitis alérgica o de asma y un grupo control sano. Se realizó evaluación de los factores estresantes tanto individual como familiarmente y se midieron las inmunoglobulinas plasmáticas (Ig A, IgE, Ig G). Como era de esperarse los niveles de Ig E cuadruplicaron los niveles en los pacientes

con rinitis alérgica y asma; el resto de inmunoglobulinas no mostró diferencias. Cuando se realizó el análisis multivariado se observó asociación entre la disfunción familiar (evaluada con el APGAR familiar), los altos niveles de IgE y la presencia de alergia aguda²⁰. Este estudio demostró la interacción entre el estrés familiar, la respuesta inmune en pacientes con cuadro alérgico agudo por rinitis y asma.

Hay suficiente número de publicaciones que demuestran crisis de rinitis alérgicas independientes de los estímulos alérgicos y enfatiza en los siguientes aspectos:

1. La inervación de la mucosa nasal es predominantemente fibras tipo C nociocéptivas sensoriales. Estas ingresan de las raíces nerviosas del nervio trigémino (V par craneal) que llega hasta centros cerebrales como el tálamo, corteza parietal, área somatoestésica; los mismos tipos de fibras inervan la parte posterior de la lengua, faringe superior, las amígdalas, la trompa de Eustaquio, el oído medio y hacen parte de las fibras eferentes del nervio glossofaríngeo (IX par craneal) que llegan a la porción posterior de tracto espinal del trigémino. Fibras eferentes de los centros cerebrales anteriores son fibras colinérgicas parasimpáticas que liberan los siguientes mediadores: Ach, péptido intestinal vasoactivo (PIV) y óxido nítrico formados por intervención de la óxido nítrico sintasa (ENO). Todos estos mediadores inducen vasodilatación, edema y aumento de la secreción de moco en la mucosa nasal^{19,21}.
2. Activación por irritación de terminaciones nociocéptivas, que pueden ser inducidas por estrés hiperventilatorio, puede llevar no solo a la transmisión de mensajes aferentes a centros cerebrales y generar reflejos axonales, que contribuyen a la liberación de la sustancia P, VIP y favorecen la congestión nasal y la secreción de la mucosa nasal. Estos mediadores, especialmente la sustancia P, producen degranulación del mastocito y liberan histamina y otros agentes, además estimula la agregación de células inflamatorias (especialmente eosinófilos) que perpetúan la inflamación de la fase aguda y crónica según su persistencia. Notable es la presentación de un círculo vicioso determinado por histamina, sustancia P, irritación de terminaciones nerviosas tipo C, que poseen receptores H1 y nueva liberación de sustancia P.

3. Se puede concluir las siguientes posibilidades de acción, bien sea un estímulo precipitante específico o inespecífico, donde el factor psicológico es muy importante en el inicio de la presentación de los síntomas cardinales como el estornudo, el prurito, la secreción nasal, edema de la mucosa nasal y obstrucción:
- Liberación inespecífica de la histamina, a través de los receptores colinérgicos en los mastocitos, e indirectamente por irritación de los receptores nociceptivos y activación de reflejos axonales que liberan neuropéptidos, especialmente la sustancia P, que a su vez degranula los mastocitos.
 - Hiperventilación estresante (frecuentemente asociada a condiciones de ansiedad) e irritación mecánica del mismo receptor, además del reflejo axonal, generan liberación de neuropéptidos como la sustancia P, CGRP activa el centro del dolor en el cerebro, reflejos defensivos sistémicos, como el estornudo y reflejos colinérgicos simpáticos que median la secreción glandular de moco en la rinitis alérgica.
 - Reflejos condicionados precipitantes en asocio de estímulos visuales y otros estímulos, como olfatorios. Los reflejos condicionados más importantes son el desarrollo entre la respuesta al estrés mismo y síntomas nasales (prurito y la necesidad imperiosa de rascarse la nariz) que se vuelven un tic nervioso durante el estrés emocional²¹.

PATOGÉNESIS PSICONEUROINMUNE DE LA DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica, conocida como eczema atópico, es una enfermedad crónica de la piel, caracterizada por recaídas frecuentes, piel seca y prurito muy intenso. Esta enfermedad puede estar relacionada con eventos genéticos del medio ambiente e inmunológicos; entre los alérgenos más comunes se encuentran polvo doméstico, alimentos, alérgenos de contacto y microorganismos.

La dermatitis atópica puede aparecer a cualquier edad, con leve predominio en la infancia (10%). Se estima que afecta alrededor del 2% al 10% de la población general. En los adultos, la dermatitis atópica tiende a ser más aguda y persistente, y determina una subpoblación de pacientes muy característicos. Otro hecho relevante es el grado de incapacidad que genera, manifestada en ausentismo laboral o escolar por las exacerbaciones. Como su fisiopatología se halla genéticamente determinada, no hay una medida curativa real y su manejo se concentra en evitar los factores

precipitantes, hidratación de la piel, reducir la inflamación de la piel y orientación psicológica²¹.

Mecanismos psiconeuroalergológicos en dermatitis atópica: La piel está densamente innervada. Hay numerosas vías que conectan el sistema nervioso central y la piel, además hay importantes conexiones del sistema nervioso central con el sistema inmune, determinantes en la mediación psicológica ante el estrés y la respuesta cutánea. Los dos sistemas neurovegetativos más importantes son el eje hipotálamo hipófisis adrenal y el sistema nervioso simpático. Alteraciones o disfunciones en estos sistemas y sus interacciones son considerados como posibles causas de las crisis y las recaídas en la dermatitis atópica.

Una relación plenamente identificada entre el estrés y la enfermedad de la piel son los aspectos conductuales, como muchos estudios lo han demostrado, el prurito es influenciado por estados depresivos o de irritación, al bajar el umbral del prurito incrementa la conducta de rascarse compulsivamente. La lesión mecánica causada por el rascado precipita la liberación de citocinas pro inflamatorias, las cuales agravan los síntomas de la piel y forman un clásico círculo vicioso²².

Se mencionó que la piel está densamente innervada en los pacientes con dermatitis atópica más de lo normal al compararse con personas sanas. Las fibras nerviosas liberan neuropéptidos que incluyen la sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o el péptido intestinal vasoactivo (PIV), los cuales ejercen efectos biológicos importantes. Los niveles séricos de SP se han relacionado con la gravedad de la enfermedad, dándole un papel fundamental en el curso de la misma. En lesiones previas de la piel, al aplicársele sustancia P, provoca prurito muy intenso.

Con respecto a los mastocitos, son células bien conocidas en su compromiso con reacciones alérgicas y anafilácticas, pero investigaciones recientes las han involucrado en una serie de otras enfermedades inflamatorias. Una propuesta sobre la patogénesis de esta enfermedad involucra la activación de los mastocitos por la secreción local de CRH, o péptidos relacionados. Al administrar una combinación de un antagonista del receptor CRH e inhibidor de los mastocitos, podría ser una novedosa intervención terapéutica.

Los mastocitos se hallan aumentados en piel en pacientes con dermatitis atópica y crean mediadores fuera de la histamina, que producen prurito y tienen un efecto en la expresión del INF- γ . Hay producción elevada de prostaglandina E2 (PGE2) por los monocitos periféricos que a su vez inhiben la producción del INF- γ por las células CD4 que favorecen el dominio

de la respuesta Th2 e incrementan la producción de IgE por linfocitos B, aumento de la secreción de IL-4, IL-5 e IL-13. El escozor de la piel tiene relación directa con el número aumentado de mastocitos en la dermis, densidad aumentada de las fibras nerviosas PIV, una tendencia aumentada de fibras PS-positivas y disminución de las fibras CGRP.

Cambios de personalidad en los pacientes con dermatitis atópica son las quejas clínicas más frecuentes, incluso un concepto controversial habla del perfil de personalidad que caracteriza a los pacientes con dermatitis atópica. Se menciona conducta neurótica, compulsiva, maniática, ansiedad, agresividad y hostilidad. De la misma forma se dice que los pacientes con dermatitis atópica son inteligentes, suspicaces, tímidos, tensionados e inestables emocionalmente. La ansiedad es la característica más típica de los pacientes con dermatitis atópica. Pacientes que sufren dermatitis atópica desde el primer año de vida, cuando el ego no se ha configurado completamente, tienen significativamente más conflictos en sus relaciones. La percepción subjetiva de su desempeño varía notablemente, se ve seriamente comprometida por la apariencia de su piel²³.

NUEVAS PROPUESTAS

Estudios clínicos han demostrado la eficacia de modalidades alternas que modifican los estados de ánimo en el tratamiento de enfermedades alérgicas, agregando soporte adicional entre el vínculo que podría existir entre situaciones de estrés y la condición médica de base. Este campo trae como propuesta adicional la imperiosa necesidad de que los terapeutas dispongan de una actitud real hacia los pacientes: saber escuchar, saber proponer, saber dirimir.

CONCLUSIONES

Aunque el paradigma Th1/Th2 permanece como una dicotomía importante a ser considerada cuando se interpretan diferencias cuantitativas de la expresión de las citocinas en respuesta a estímulos del medio ambiente, como el estrés, se requiere examinar otros mecanismos nocivos, como la vía del estrés oxidativo, interacciones inmuno-neuronales, ampliar los rangos de las citocinas y neuropéptidos producidos por las células, dentro y fuera del sistema inmune, podría ser mejor delineado; *esta complejidad* se presenta al involucrarse al estrés a los procesos de sensibilización que

ocurren en el asma y otras alergias. El estrés psicológico se debe considerar como un contaminante social, que al ser percibido interrumpe una serie de vías fisiológicas, similar a como lo hacen los contaminantes del aire y otros tóxicos físicos que aumentan el riesgo de sufrir atopia. El estrés puede tener influencias independientes, como lo harían los alérgenos u otros agentes etiológicos, pero que al final convergen a través de vías y respuestas neuroinmunes, influenciando la evolución de los estados atópicos y su posible control²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Left AR. Future Directions in Asthma Therapy. *Chest* 1997;111:61S- 68S.
2. Left AR. Endogenous regulation on bronchomotor tone. *Ann Rev Respir Dis* 1998; 137:1198- 1216.
3. Caine R M. Psychological Influences in critical care: Perspectives from Psychoneuroimmunology. *Critical Care Nurse* 2003; 23: 60 -69.
4. Black P. Central Nervous-Immune System interactions: Psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38: 1 -6.
5. Blalock J E. Molecular bases for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 1989; 69: 1- 32.
6. Kin N W. It takes nerve to tell T and B cells what to do. *J leukoc Biol.* 2006; 79: 1093 – 1114.
7. Left AR. Endogenous regulation on bronchomotor tone. *Ann Rev Respir Dis.* 1998; 137:1198- 1216.
8. Maurer D, Ebner C, Reininger B *et al.* The high affinity IgE receptor (Fc RI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Immunolog* 1995; 154: 6285-6290.
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No 02-3659. Bethesda, National Institute of Health/National Heart, Lung and Blood Institute, 2005.
10. Stirlin RG, Chung KF. New immunological approaches and cytokines targets in asthma and allergy. *Eur Respir J* 2000; 16:1158-1174.
11. O'Byrne PM. Cytokines or their antagonists for the treatment of asthma. *Chest* 2006; 130: 244-250.

12. Larché M, Robinson DS, Barry A. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:450-463.
13. Von Hertzen LC. Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: possible implication for the development of asthma and atopia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 923 -928.
14. Wright RJ, Finn P, Contreras JP *et al*. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation and cytokines profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *J Allergy Clin Immunol* . 2004: 113: 1051 -1057.
15. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. *Proceeding of the ATS*. 2004; 1: 345 – 351.
16. Sing LK, Pang X, Alexacos N, *et al*. Acute immobilization stress triggers skin mast cells degranulation via corticotropin releasing hormone neurotensin and substance P. *Brain Behav Immun* 1999; 13: 225 – 239.
17. Buckingham JC, John CD, Solito E. *et al*. Annexin 1, glucocorticoids and neuroendocrine- immune interface. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1088: 396- 409.
18. Chrousos GP. The stress response and immune function: Clinical implications. Neuroimmuno-modulation: perspectives at the new millennium. *Ann NY Acad Sci*. 2000; 917: 38 -67.
19. Iamandescu I B. Psychoneuroallergology. Ed. Amaltea Medical Publishing House, Bucaresti, 2007.
20. Herrera JA, Herrera S & Arévalo M. Stress and lambliaiasis in patients with respiratory allergic disease. *Stress Med* 1992; 8:105-110.
21. Griffin MJ and Chen E. Perceived control and Immune and Pulmonary outcomes in children with asthma. *Psychosom Med* 2005; 68: 493 – 499.
22. Leung DM. Atopic dermatitis. New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860 -76.
23. Hideo H, Masahiro T. Anxiety in allergy and atopic dermatitis. Current opinion in Allergy and clinical Immunology 2006; 6: 335 – 339.
24. Wright RJ, Cohen RT and Cohen S. The impact of stress on development and expression of atopy. *Current Opinion in Allergy and clinical Immunology* 2005; 5: 23 – 29.