

CAPÍTULO XIV

ALCANCES DE LA PSICONEUROINMUNOLOGÍA

Julián A. Herrera, M.D.

El estrés es universal, está presente en todas las actividades humanas y se ha considerado como una reacción no específica que cuenta con varios tipos de estímulos, vías y neurotransmisores que le son exclusivos y que le permiten producir diferentes efectos inmunológicos. Diversos sistemas pueden ser afectados cuando el estrés es intenso y sobre todo cuando es crónico, lo cual se ha asociado con distintas patologías como se ha descrito en diferentes estudios.

El sistema nervioso central y la psiquis pueden modular y optimizar la respuesta inmune, es decir, suprimirla o desordenarla. Se ha descrito cómo el estrés acelera las metástasis, aumenta la susceptibilidad a infecciones virales, incrementa la formación de placa aterosclerótica, activa la formación de trombos, desencadena diabetes mellitus, contribuye a la úlcera péptica, a la colitis ulcerativa y a la inflamación intestinal¹. Sin duda el estrés es un estímulo para que el organismo se ponga alerta, pero también puede producir desregulación cuando desborda los límites y se vuelve crónico. Estudios de meta-análisis que incluyeron miles de personas demostraron que quienes sufren de ansiedad crónica, largos episodios de melancolía y pesimismo, tensión excesiva, irritación constante, escepticismo y desconfianza extrema son doblemente propensos a contraer dolencias como el asma, la artritis, la migraña, la úlcera péptica y las enfermedades cardíacas². Algo que es frecuente en la vida moderna como son las discu-

siones conyugales constantes inciden de manera negativa sobre el sistema inmunológico con aumento de IL6 y TNF-³. Los efectos negativos del estrés son reales y se ha observado cómo señales de IL-1 pueden afectar la memoria dependiente del hipocampo⁴.

El riesgo psicosocial es el resultado del balance entre los niveles de estrés y el soporte social o red social, lo cual facilita una mayor o menor vulnerabilidad para presentar patología. El soporte social es un antagonista que reduce los efectos negativos del estrés, lo que corrobora cómo las buenas relaciones humanas son necesarias y positivas. Los altos niveles de estrés sin un adecuado soporte social incrementan de manera significativa el riesgo de presentar complicaciones maternas y perinatales con una mayor incidencia de angina de pecho en hombres mayores de cuarenta años, como lo describimos ampliamente en capítulos anteriores.

En la vida cotidiana es común que algunos días nos sintamos inspirados y esperanzados con muy buen estado de ánimo, y por el contrario otros días padecemos un estado de ánimo depresivo que nos hace olvidar por completo las cosas positivas de nuestras vidas. Esta variabilidad puede estar influenciada por la actividad mental. En circunstancias normales, nuestras mentes tienden a estar dispersas por pensar en muchas cosas diferentes pero sin fuerza para fijarlas. Mas cuando la mente se centra en algo los pensamientos o las imágenes se pueden fijar. Este concepto tiene implicaciones para los pacientes porque un comentario desprevenido de su médico puede quedar grabado y convertirse en algo que sugestione al paciente de manera importante. Esta es la razón por la cual cuando manejamos pacientes que hemos percibido como ansiosos o temerosos de un diagnóstico que pueda potencialmente cambiar su vida, cualquier comentario insignificante para el profesional, por el contrario para el paciente puede ser muy importante y quedar grabado, e incluso si el comentario es negativo inducir preocupación.

Con mucha frecuencia tenemos pensamientos y empezamos a imaginarnos situaciones hipotéticas, como qué tal que suceda una u otra cosa, y además nos imaginamos que si pasara eso, sucedería esto o lo otro. Es decir, comenzamos a suponer cosas, a imaginarnos situaciones hipotéticas producto de la imaginación y sin lugar a dudas inducen preocupación y pueden generar alerta. Nuestros cuerpos pueden reaccionar a las imágenes y a los pensamientos. Lo interesante es que muchas imágenes pueden quedar fijadas desde épocas muy tempranas en nuestras vidas, por palabras o

acciones de nuestros padres, de nuestros familiares, de nuestros amigos, de los medios de comunicación, de los profesores, de muchas personas, las cuales pueden seguir activas en nuestras mentes por mucho tiempo. Hay personas que tienen mitos que perduran por mucho tiempo sin que se modifiquen. A veces ideas alrededor de la muerte, también pueden perdurar los resentimientos o los remordimientos que pueden centrarse en el paciente, lo cual no es sano. Lo ideal es poder renunciar a estas situaciones, lo que permite liberar la tensión. Normalmente hay períodos de crisis y ello sin duda es una buena oportunidad para usar nuestra propia capacidad de renovarnos y dejar de lado conductas y creencias que han hecho parte de nuestras vidas durante mucho tiempo. El arte de utilizar el poder de la mente para nuestra propia salud proviene de la capacidad de darnos cuenta que estamos atascados en un esquema mental improductivo, de hacernos conscientes de que estos esquemas limitan nuestra creatividad para tomar nuevas decisiones y que esto podemos cambiarlo, cuando vemos que con nuestra actitud las cosas están cambiando, nos sentiremos diferentes.

Cuando una persona se siente enferma y consulta a su médico, además de tener una patología o que cree tener una patología, se adiciona a este estado un componente de incertidumbre, de dudas que es importante poder aclarar en la consulta. Un estudio realizado en salas de espera demostró que en la consulta médica solo aclaran hasta un 50% de las dudas que realmente tiene el paciente acerca de su estado de salud o su enfermedad. La dificultad radica en que las preguntas sin respuesta generan dudas, producen una sensación de desconocimiento en la enfermedad que muchas veces generan miedo. Los procedimientos quirúrgicos y los invasivos producen miedo y ansiedad. Se ha observado que una cirugía en un paciente altamente estresado aumenta el riesgo de sangrado, de infecciones muchas veces retardando la recuperación. Por todos estos conocimientos hay hospitales que han creado programas de educación y de manejo del estrés previos a la cirugía, con una recuperación de los procedimientos quirúrgicos en menor tiempo que los pacientes que no han tenido esta actividad anticipatoria. Es conocido cómo los programas de cirugía ambulatoria tienen incluidos en las actividades prequirúrgicas programas de educación y relajación con muy buenos resultados posoperatorios².

Los esquemas mentales improductivos, la tendencia a echar culpas a otras personas, los resentimientos y los odios, el no sentirse a gusto con lo que se es, son situaciones que de una u otra manera aumentan el estrés

crónico. Por ello es importante que en el abordaje integral del estrés se tengan en cuenta todos estos elementos. Se ha demostrado que la meditación trascendental disminuye el ritmo cardíaco, la presión arterial, aumenta las ondas alfa cerebrales y mejora la respuesta inmune⁴ por reducción de la tensión emocional. Se la ha utilizado en algunos programas como medida coadyuvante general para manejo de la hipertensión arterial en niveles leves cuando la hipertensión arterial está claramente asociada al estrés.

La psiconeuroinmunología es una ciencia relativamente nueva, con dos décadas de desarrollo y aportes importantes al estado del arte por la participación de equipos multidisciplinarios conformados por inmunólogos, neurofisiólogos, endocrinólogos y científicos de otras disciplinas. La psiconeuroinmunología pretende describir las complejas interacciones entre la red neuronal del sistema nervioso central y el sistema inmunológico para tratar de describir los puntos de enlace con las complejas redes de citocinas y entender con mayor detalle los efectos indeseables del estrés que aumentan la susceptibilidad del individuo para enfermar. Conocer en profundidad estas interrelaciones es fundamental para un mejor impacto con los programas de prevención y tratamiento.

Hay promisorias líneas de investigación dirigidas a prevenir o reparar los defectos inmunes y las complicaciones generadas por estrés intenso incluyen fármacos, modificaciones y ayudas psicosociales de tipo conductual. En el área farmacológica hay varios aspectos que es necesario investigar como son los antagonistas y agonistas de neurotransmisores y citocinas⁵. Es preciso conocer la posición de cada citocina en los sistemas inmune innato y específico, sus acciones biológicas benéficas y colaterales. El conocer las acciones agonistas y antagonistas de las citocinas y anticitocinas permite optimizar su uso racional, como coadyuvante o como tratamiento en situaciones complejas y extremas en medicina. Actualmente se usan varias medicinas con efectos antiestrés, que inhiben la activación del eje hipotálamo/hipófisis/suprarrenal como la morfina, el etomidato, las benzodiazepinas y la clonidina.

La modulación psicofarmacológica del sistema inmune es muy amplia y origina un nuevo campo de investigación, la psiconeuroinmunofarmacología. Nuevas áreas de investigación en psiconeuroinmunología e inflamación están evaluando fármacos como la talidomida donde se han observado buenos resultados en situaciones inflamatorias extremas como en lepra, artritis reumatoide, mieloma múltiple y SIDA⁶. La talidomida inhibe la

producción de TNF- y citocinas proinflamatorias mientras aumenta la síntesis de IL-12 e IFN- γ , lo que lleva el exhausto sistema inmune hacia TH1; este antihistamínico, con gran poder antiinflamatorio y sedante sobre el sistema inmunológico, necesita más investigación antes de recomendar su uso, sin olvidar el efecto teratogénico que obligó su retiro desde la década de los sesenta.

El número de medicinas siconeuroinmunorregulatorias es cada vez mayor, e incluye antidepresivos, vitaminas y oligoelementos (zinc, selenio y vitamina E), que son antioxidantes y cofactores esenciales en procesos enzimáticos críticos como expresión génica, diferenciación y proliferación celular. Es bien conocido que el estrés incrementa las pérdidas y las necesidades de oligoelementos y vitaminas, y que la deficiencia de zinc activa el eje de estrés y produce alteraciones inmunes similares a las inducidas por estrés como linfocitopenia y atrofia del timo. Muchas veces el médico prescribe vitaminas y zinc en patologías poco definidas, la mayoría están asociadas a altos niveles de estrés y logra mejoría en el paciente. Este beneficio se debe en parte a la nivelación de los niveles de vitaminas y zinc, más que a un efecto placebo. Otras moléculas con potencial clínico en desórdenes del sistema de estrés e inmunorregulación son las hormonas endocrinas y del sistema nervioso central como la dehidroepiandrosterona (DHEA), un antioxidante que inhibe los efectos de los corticoides, la melatonina y los antagonistas opiodes. Hay una investigación en la actualidad con respecto a la utilidad clínica para su uso.

La intervención psicosocial y conductual tiene variadas vías de intervención que incluyen el ejercicio, la música, la fotoimmunorregulación y la psicoterapia, entre otras. Por los grandes y rápidos avances en inmunología y microbiología, el futuro de la investigación en psiconeuroinmunología aplicada para resolver problemas cotidianos, luce atractivamente promisorio; entre varios y recientes descubrimientos en inmunología se destacan las células dendríticas⁷. Las células dendríticas responden inmediatamente al mensaje enviado por los tejidos⁸, interactúan con los restos tisulares (proteínas y ADN circulantes), limpian los tejidos y presentan los antígenos a las células T, incluso modulan los linfocitos T hacia diferenciación Th1, Th2, Th3⁹. Además, las células dendríticas parecen neuronas, de ahí su nombre; todas esas características de las células dendríticas, junto con la noción de que el sistema inmune es parte de la respuesta de estrés o adaptación que descubre e informa al sistema nervioso central la presencia de lesión

tisular o infección, sugieren que las células dendríticas son importantes en psiconeuroinmunología, porque son las primeras células inmunes que detectan esas anormalidades.

La conexión entre neurodegeneración, enfermedades neurodegenerativas e inflamación es ahora totalmente aceptada con un creciente acervo de conocimientos que indica que el estado inflamatorio sumado al estrés en edades tempranas de la vida está asociado con el desarrollo posterior de enfermedades neurodegenerativas. Un proceso inflamatorio agudo como una infección sistémica puede exacerbar síntomas o inducir rápida progresión de la enfermedad. Factores como el estrés social, la edad y la inflamación regulan dinámicamente la densidad de la inervación simpática de los tejidos linfoides. Por ejemplo, el estrés social crónico puede aumentar la inervación simpática lo cual resulta en una alteración de la producción de citocinas y aumenta la replicación viral⁹. La privación de sueño repetitiva tiene un efecto similar a una privación de sueño aguda con inmunodesviación de Th1 a Th2¹⁰, lo cual explica en parte la morbilidad en pacientes deprimidos o con alteraciones mayores del sueño.

La meditación es un recurso que reduce la respuesta cardíaca al estrés, sin diferencia en los niveles de cortisol e IL6 con respecto al grupo control. La frecuencia de la meditación cuando fue alta obtuvo mejores resultados que cuando fue baja. La meditación reduce la respuesta autonómica e inflamatoria al estrés^{11, 12}.

En conclusión, existe una evidencia creciente de las relaciones entre la psiquis, el sistema endocrino y el sistema inmunológico, lo cual da un sustento fisiopatológico para entender cómo un entorno adverso facilita alteraciones del sistema inmune y la aparición de enfermedades. Estos conocimientos y una actitud del médico que pueda integrar y correlacionar estos fenómenos sin lugar a dudas son importantes, tanto para la prevención como para el manejo de las patologías en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. Arch Int Med 1993; 153 (18): 2093-101.
2. Friedman HS, Boothby-kewley S. The disease-prone personality. A meta analytic view of construct. American Psychologist 1987; 42 (6): 539-55.
3. Kielcot-Glasser JK, Fischer LD, Ogrocki P, Stout JC, Speicher CE, Glaser R. Marital quality, marital disruption, and immune function. Psychosom Med 1987; 49(1): 13-34.
4. Ofra Ben Menachem-Zidon, Fair Ben Menahem, Inbal Goshen, Sys Kochavi, Omer Gaist, Tamir Ben Hur et al. IL-1 signaling in astrocytes is essential for hippocampal-dependent memory functioning. Abstract Page 29. 15th Annual meeting of The Psychoneuroimmunology Research Society. Madison, WI, USA 2008.
5. Standford TJ. Anti-inflammatory cytokines and cytokine antagonists. Current Pharmac Des 2000; 6: 633-649.
6. Corral LG, Kalan G. Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogs. Ann Rheum Dis 1999; 58: 71-113.
7. Hart DN. Dendritic cells: unique leucocyte population which control the primary immune response. Blood 1998; 90: 3245-3287.
8. Galluci S, Matzinger P. Danger signal: SOS to the immune system. Curr Opin Immunol 2001; 13: 114-119.
9. Kronin V, Hochrein H, Shortman K, *et al.* Regulation of T cell cytokine production by dendritic cells. Immunol Cell Biol 2000; 78: 214-223.
10. Axelsson J, Akerstedt T, Ekman R, Olgart-Hoglund C, Lekander M. A working week with restricted sleep: effects on self-rated health and immune responses to mitogen challenge. Abstract. Page 27. 15 th annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
11. Davidson RJ, Kabat-Zinn J, Schummacher J, Rosenkranz M, Muller D, Santorelli SF et al. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. Psychosom Med 2003; 65 (4): 564-70.
12. Pace T, Tenzin Negi L, Adame D, Cole S, Sivilli T, Brown T et al. Effect of compasión meditation on autonomic, neuroendocrine and inflammatory pathway reactivity to psychosocial stress. Abstarct. Page 59. 15 th annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.