

Psiconeuroendocrinoimmunología: un diálogo interdisciplinario

Psychoneuroendocrinoimmunology: an interdisciplinary dialogue

Dr. Eduardo Oscar Audisio: caudisio@unr.edu.ar

Resumen

La psiconeuroendocrinoimmunología (PNEI) estudia las interrelaciones entre el psiquismo y los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario. Algunos de sus antecedentes históricos son la medicina psicosomática, la psicosomática psicoanalítica y los estudios sobre la fisiología de la emociones. Los comienzos como un campo interdisciplinario se ubican en la segunda mitad del siglo XX: estudios que relacionaron personalidad y enfermedad autoinmune; experimentos sobre condicionamiento inmunológico; y trabajos que demostraron la comunicación del sistema inmunitario con las estructuras neuroendocrinas. Los avances continuaron consolidando el modelo de una red neuroendocrina-inmunitaria y su relación con las manifestaciones de orden psicológico. El estudio del estrés constituye una instancia propicia para aplicar los principios de la PNEI. En el estrés agudo se ponen en juego mecanismos para poder sortear las situaciones que se presentan como desafiantes o peligrosas, y en el estrés crónico estos mecanismos pueden favorecer la manifestación de trastornos de la salud: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes, procesos infecciosos, fallas de la memoria, ansiedad y depresión. La PNEI constituye un enfoque interdisciplinario, por el cual se otorga valor a los múltiples niveles de análisis y abordaje de las problemáticas humanas, incluyendo los aspectos psicológicos y los sistemas biológicos de integración, considerando también al contexto sociocultural.

Palabras clave: psiconeuroendocrinoimmunología, estrés, salud, enfoque interdisciplinario.

Abstract

Psychoneuroendocrinoimmunology (PNEI) studies the interrelationships between the psyche and the nervous, endocrine and immune systems. Some of its historical antecedents are psychosomatic medicine, psychoanalytic psychosomatics and studies on the physiology of emotions. The beginnings as an interdisciplinary field are located in the second half of the 20th century: studies that related personality and autoimmune disease; experiments on immunological conditioning; and works that demonstrated the communication of the immune system with the neuroendocrine structures. Advances continued to consolidate the model of a neuro-endocrine-immune network and its relationship with psychological manifestations. The study of stress constitutes a propitious instance to apply the principles of the PNEI. In acute stress, mechanisms are put into play to be able to overcome situations that present themselves as challenging or dangerous, and in chronic stress these mechanisms can favor the manifestation of health disorders: arterial hypertension, heart failure, diabetes, infectious processes, failure of the memory, anxiety and depression. The PNEI constitutes an interdisciplinary approach, by which value is given to the multiple levels of analysis and approach to human problems, including psychological aspects and biological integration systems, also considering the sociocultural context.

Keywords: psychoneuroendocrinoimmunology, stress, health, interdisciplinary approach.

Introducción

La psiconeuroendocrinoinmunología (PNEI) estudia las interrelaciones entre el psiquismo y los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario. A medida que avanzan los estudios en este campo se incorporan vinculaciones con otras estructuras biológicas: la piel, los sistemas cardiovascular, digestivo y otros, También se establecen relaciones con la microbiota, el conjunto de microorganismos que convive con el organismo. En definitiva se tiende a una comprensión holística del funcionamiento del cuerpo humano y de las manifestaciones de orden psicológico.

Desde esta perspectiva, se estudia a los seres humanos con un enfoque integrador, considerando tanto a los sistemas biológicos como a los aspectos psicológicos y al contexto sociocultural. No se trata de una superposición de distintas disciplinas, más bien la cuestión es mantener un diálogo entre las disciplinas, respetando sus límites, pero avanzando en el desarrollo de cada una de ellas a partir de aportes de las otras. Un concepto propio de una disciplina puede generar cambios cuando otra comienza a considerarlo, dos conceptos de áreas distintas pueden tener rasgos similares, o un procedimiento proveniente de un campo puede ser utilizado en otro con las transformaciones necesarias. En definitiva, se trata de atravesar los límites disciplinares sin eliminarlos y tratando de constituir zonas de intersección, tendiendo al estudio interdisciplinario.

Se pueden reconocer algunos antecedentes históricos de la PNEI. En principio podemos mencionar a Johann Heinroth (1773-1843), profesor de la Universidad de Leipzig, Alemania, quien introdujo el término “psicosomático” en la literatura científica en 1918. Para este autor y para otros europeos del mismo siglo, la salud comprendía la salud física y mental. En la gran mayoría de los casos no sería del cuerpo sino del alma de donde se originan las perturbaciones mentales, que luego afectan a los órganos del cuerpo (Ackerknecht, 2004).

Posteriormente, George Groddeck (1866-1934), médico alemán que mantuvo correspondencia con Freud durante años, desarrolló su actividad terapéutica orientada a pacientes con dolencias orgánicas crónicas y sostuvo que los procesos inconscientes determinan la susceptibilidad a las enfermedades. En 1917 publicó el libro: “Condicionamiento psíquico y tratamiento de las molestias orgánicas por el psicoanálisis” (Avila, 2003).

Otro antecedente significativo es el de Franz Alexander (1891-1964), fundador de la Escuela de Chicago. Con su grupo describieron algunas enfermedades psicósomáticas: asma bronquial, hipertensión esencial, artritis reumatoidea, hipertiroidismo, rectocolitis hemorrágica, úlcera gastroduodenal y neurodermatosis. Para estos investigadores en la manifestación de un trastorno psicósomático están implicados un conflicto psíquico, la vulnerabilidad orgánica y un desencadenante (Uribe, 2006). Además, plantearon que para cada una de las enfermedades psicósomáticas se podía encontrar un conflicto específico y particular (Alexander, 1950).

En el campo de la fisiología se considera como un referente a Walter Cannon (1879-1945), un estudioso de la biopsicología de las emociones, quien retomó el concepto de Claude Bernard (1813-1878) que se puede enunciar del siguiente modo: “La constancia del medio interno es condición para la vida libre e independiente”. A partir de este principio y de sus observaciones, Cannon elaboró el concepto de homeostasis, para referirse a los mecanismos regulatorios nerviosos y endocrinos que mantienen la constancia del medio interno. Además describió la respuesta de “lucha o huida” ante situaciones de peligro o dolor (Cannon, 1914; Cannon, 1929).

También corresponde mencionar a Hans Selye (1907-1982), fisiólogo austrohúngaro nacido en Viena, posteriormente ciudadano canadiense. Describió el síndrome general de adaptación: independientemente de la naturaleza del estímulo nocivo, el organismo responde de manera estereotipada. Esta reacción representa un esfuerzo del organismo para adaptarse a la nueva condición a la que es sometido. Según Selye, el síndrome se desarrolla en tres etapas: alarma, resistencia y agotamiento (Selye, 1936). Unos años más tarde, utilizó el término estrés para definir la condición con la que el organismo responde a agentes nocivos.

Este conjunto de aportes desde diferentes campos contribuyeron al desarrollo de las siguientes líneas de trabajo, que continúan hasta la actualidad y que mantienen puntos de interrelación: la medicina psicósomática, la psicósomática psicoanalítica y la PNEI. Por un lado, la primera tiene en cuenta los factores psicológicos y sociales en el estudio y el tratamiento de las enfermedades físicas. Por otro, en la psicósomática psicoanalítica se asigna un sentido inconsciente a las afecciones

orgánicas o se las relaciona con alteraciones en la simbolización. Y finalmente, la PINE consiste en un abordaje integrativo de la salud humana que reconoce una interrelación en red de los procesos psicológicos y los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario.

Primeros pasos de la PNEI

Las interacciones entre el sistema nervioso y el sistema endocrino comenzaron a estudiarse durante la primera mitad del siglo XX. Puede distinguirse como un hito en este campo los trabajos del británico Geoffrey Harris, quien demostró que las neuronas hipotalámicas liberan mediadores químicos que por la circulación sanguínea llegan al lóbulo anterior de la glándula hipófisis y regulan la producción y secreción de hormonas hipofisarias. Estas hormonas contribuyen al control de la homeostasis del organismo, actuando sobre distintos órganos y sobre otras glándulas endocrinas, a saber: tiroides, corteza suprarrenal, ovarios y testículos. El trabajo de Harris se centró, principalmente, en la actividad del eje neuroendocrino hipotálamo-hipófisis-gonadal (Plant, 2015). Entonces, el hipotálamo es un centro cerebral que controla el medio interno corporal, a través del control del sistema nervioso autónomo y de la regulación de la secreción hormonal de la glándula hipófisis.

Por su parte, el sistema inmunitario muestra en principio un alto grado de autonomía con eficientes mecanismos de autorregulación. Durante mucho tiempo se estudió al sistema inmunitario como una entidad separada del resto del organismo. Sin embargo, está plenamente demostrado que una respuesta inmunitaria necesita del apoyo de mecanismos neuroendocrinos y que éstos controlan sus pasos esenciales. Además, estos tres sistemas, altamente interconectados, contribuyen a la regulación del organismo en su conjunto, y tienen una fuerte vinculación con las manifestaciones de orden psicológico.

Uno de los pioneros fue George F. Solomon, psiquiatra norteamericano, que en la década de 1960, relacionó las características de la personalidad y el estrés con los estados de la enfermedad autoinmune artritis reumatoidea (Solomon y Moos, 1965). También demostró, trabajando con roedores, que las experiencias en las primeras etapas de la vida pueden afectar la producción de anticuerpos en la edad adulta (Solomon, Levine y Kraft, 1968). Ya en ese momento planteó la integración de las emociones, la inmunidad y la enfermedad (Solomon y Moos, 1964).

En la década de 1970, Robert Ader, psicólogo dedicado al estudio de las relaciones entre los estados emocionales y las lesiones gástricas e intestinales, realizaba experimentos de condicionamiento pavloviano con ratones. El estímulo incondicionado era la inyección de una droga, la ciclofosfamida, que causa náuseas, vómitos y trastornos gastrointestinales. El estímulo condicionado era la sacarina que se administraba en forma oral. Los animales que habían sido condicionados se enfermaban y morían frente a la sola administración de sacarina. Ante el resultado sorprendente, Ader realizó una revisión bibliográfica sobre la ciclofosfamida y encontró que tenía efectos inmunosupresores. Entonces, decidió convocar al inmunólogo Nicholas Cohen, y juntos diseñaron una experiencia para comprobar el condicionamiento inmunológico. Demostraron que la muerte de los animales se debía a la inmunosupresión producida por la respuesta condicionada a la sacarina. En las conclusiones de su trabajo expresaron: “Estos resultados demuestran que puede existir una relación íntima y virtualmente inexplorada entre el sistema nervioso central y los procesos inmunológicos” (traducción propia) (Ader y Cohen, 1975).

Cabe destacar, que el científico ruso Serguei Metalnikov describió el condicionamiento inmunológico en 1928, a partir de sus investigaciones realizadas en el Instituto Pasteur en París. Trabajando con cobayos y empleando como estímulo incondicionado la inoculación de antígenos, como estímulos condicionados el rascado intenso o el contacto con una varilla caliente, y midiendo como respuesta la elevación de los anticuerpos (Metalnikov y Chorine, 1928). Otros investigadores soviéticos continuaron realizando experiencias con procedimientos pavlovianos, pero debido a razones políticas de la época sus investigaciones no se difundieron a otros ámbitos (Gómez y Escobar, 2003).

También en los años setenta, el investigador argentino Hugo Besedovsky y sus colaboradores demostraron que en los núcleos ventromediales del hipotálamo se modifica la actividad eléctrica de las neuronas cuando ocurre una respuesta inmunitaria (Besedovsky, Sorkin, Felix y Haas, 1977). Cuando inyectaban glóbulos rojos de carnero (antígeno) en ratas, una citocina (interleucina L1) liberada por las células del sistema inmunitario actuaba sobre las neuronas del hipotálamo aumentando la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta hormona estimula al eje central de las interacciones neuroendocrino-inmunitarias, el eje hipotálamo-hipófisis anterior- corteza adrenal (HHA). La CRH secretada por

el hipotálamo actúa sobre la hipófisis anterior, estimulando la secreción de la hormona adrenocorticotropina (ACTH), y la ACTH induce a la corteza de las glándulas suprarrenales para la producción de glucocorticoides (principalmente cortisol en los humanos). Es decir, que después de la inmunización con la inyección de un antígeno se observa la activación del eje HHA y el aumento la secreción de cortisol. El cortisol actúa como un inmunomodulador, su acción es antiinflamatoria e inhibe la respuesta inmunitaria que ya se ha producido frente al antígeno inyectado. Resumiendo, durante una respuesta inmunitaria se produce una citocina que induce la activación del eje HHA y el aumento de la producción de cortisol. El cortisol producido inhibe al sistema inmunitario para que la respuesta no continúe, es una forma de regulación de la respuesta. Estos hallazgos constituyeron las primeras evidencias de la existencia de un flujo de información entre los sistemas inmunitario, nervioso y endócrino, a lo que sus descubridores denominaron “red de interacciones inmuno-neuroendocrinas” (Besedovsky y Sorkin, 1977).

En la década siguiente, Suzanne y David Felten comprobaron, utilizando el microscopio electrónico, que existe inervación de fibras nerviosas simpáticas en órganos linfáticos como el timo, el bazo y los ganglios. En estos estudios se observó que dentro de los órganos se establecen verdaderas comunicaciones neuroinmunitarias entre las terminales axónicas y los linfocitos, mediante la liberación de noradrenalina y de neuropéptidos (Felten, Felten, Carlson, Olschowka y Livnat, 1985).

Otro aporte significativo fue realizado por J. Edwin Blalock y sus colaboradores, quienes encontraron que los tres sistemas, nervioso, endocrino e inmunitario, presentaban mediadores químicos y receptores comunes. Es decir, que células del sistema nervioso pueden producir citocinas, o los linfocitos producen algunas hormonas, o que algunas hormonas también actúan como neurotransmisores. Y lo mismo ocurre con los receptores de estos mediadores que se encuentran en células de los tres sistemas (Weigent y Blalock, 1987; Weigent, Carr y Blalock, 1990). También Blalock propuso considerar al sistema inmunitario como un órgano sensorial que recibe y procesa información específica (Blalock, 1984).

Janice Kiecolt, psicóloga, y Ronald Glaser, virólogo e inmunólogo, describieron las relaciones entre los estados emocionales y la función inmunitaria. Trabajaron con estudiantes en situaciones estresantes por los exámenes, con parejas en discordia marital y con cuidadores de pacientes con Alzheimer, y observaron distintas alteraciones inmunitarias relevantes para la salud. Propusieron mejorar la actividad del sistema inmunitario mediante diversas intervenciones psicoterapéuticas (Kiecolt y Glaser, 1992).

Candace Pert y sus colaboradores descubrieron los receptores de los péptidos opiodes, el sitio de unión celular en el cerebro para las endorfinas y sustancias similares. Estos autores también aportaron al concepto de red:

Se ha producido un cambio conceptual importante en neurociencia al darnos cuenta de que la función cerebral está modulada por numerosos productos químicos además de los neurotransmisores clásicos. Muchas de estas sustancias informativas son neuropéptidos, originalmente estudiados en otros contextos como hormonas, "péptidos intestinales" o factores de crecimiento... Ahora nos damos cuenta de que su especificidad de señal reside en los receptores (clases distintas de moléculas de reconocimiento), en lugar de la yuxtaposición cercana que ocurre en las sinapsis clásicas. Se han determinado patrones de distribución cerebral bastante precisos para muchos receptores de neuropéptidos. Varios lugares cerebrales, muchos dentro de áreas cerebrales que median las emociones, están enriquecidos con muchos tipos de receptores de neuropéptidos, lo que sugiere una convergencia de información en estos "nodos". Además, los receptores de neuropéptidos se encuentran en las células móviles del sistema inmunológico... Los neuropéptidos y sus receptores se unen así al cerebro, las glándulas y el sistema inmunológico en una red de comunicación entre el cerebro y el cuerpo, probablemente representando el sustrato bioquímico de la emoción. (traducción propia) (Pert, Ruff, Weber y Herkenham, 1985, p. 820s)

Resumiendo los avances iniciales

- Se comprobó el condicionamiento inmunológico.
- Se establecieron relaciones entre la respuesta inmunológica y las estructuras nerviosas y endocrinas.

- Se encontraron inervaciones de los órganos del sistema inmunitario.
- Los mediadores químicos y los receptores son comunes a todos los sistemas.
- Puede considerarse al sistema inmunitario como un órgano sensorial.
- Existen relaciones entre las características de la personalidad, las emociones y el estrés con la actividad inmunitaria.
- Existen poderosas evidencias de investigación que muestran la comunicación estructural y funcional constante entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune, y el psiquismo.

El estrés y la PNEI

Los estudios iniciales sobre el estrés de Cannon y Selye, y muchos otros posteriores, se centraron principalmente en el análisis de las respuestas a los factores estresores. Pero corresponde señalar que también se pueden estudiar los distintos tipos de factores o estímulos y las diferentes formas de procesar estas exigencias, de acuerdo a las posibilidades de las distintas personas y su situación o contexto.

Por un lado, Thomas Holmes y Richard Rahe, fueron dos psiquiatras iniciadores de los modelos centrados en el estímulo. Estos autores desarrollaron una escala de estrés que contiene una lista de 43 eventos estresantes, cada uno con un puntaje que refleja su contribución a la generación de estrés. La prueba consiste en sumar las puntuaciones de las situaciones vividas en un período de tiempo y, de esa forma, establecer el nivel de riesgo a enfermar (Holmes y Rahe, 1967).

Por otro lado, Richard Lazarus y Susan Folkman, psicólogos norteamericanos, desarrollaron el modelo de afrontamiento transaccional, que tiene en cuenta los recursos que una persona dispone para superar situaciones en las que percibe que las demandas del entorno superan sus capacidades, surgiendo distintas estrategias frente a las situaciones vitales. En el afrontamiento se ponen en juego la evaluación de la situación o estímulo, y los recursos personales, sociales y culturales (Folkman, Lazarus, Gruen y De Longis, 1986).

Resulta difícil encontrar una definición de estrés que refleje los distintos aspectos que se deben tener en cuenta. Como expresa McEwen (2000):

El estrés es un aspecto de nuestra vida y conversaciones diarias y, sin embargo, existe una ambigüedad considerable en el significado de esta palabra. El cerebro es el controlador maestro de la interpretación de lo que es estresante y las respuestas conductuales y fisiológicas que se producen. El cerebro también es un objetivo del estrés, junto con el sistema inmunológico, los sistemas metabólico y cardiovascular y otros sistemas del cuerpo. Las hormonas del estrés juegan un papel importante en la mediación de las respuestas tanto adaptativas como desadaptativas, y lo hacen interactuando con aspectos específicos de la fisiología de cada tejido. Lo que a menudo se pasa por alto es que las hormonas del estrés son protectoras a corto plazo y, sin embargo, pueden participar en el daño cuando se producen en exceso o no se apagan cuando ya no se necesitan. (traducción propia) (p. 172)

Se puede definir al estrés como un estado de alteración de la homeostasis, producido por eventos físicos o psicológicos (factores estresantes) que se interpretan como amenazas o exigencias, reales o aparentes, y que originan una respuesta fisiológica, emocional y/o de comportamiento (respuesta al estrés). Como ya se mencionó, la homeostasis es una característica de los seres vivos que consiste en la capacidad de mantener ciertas variables en un estado estacionario, es decir, una relativa constancia en la composición y las propiedades del medio interno de un organismo.

Los factores estresantes pueden ser de tipo físico o psicológico. Los primeros son estímulos o situaciones capaces de producir determinados cambios que automáticamente disparan la respuesta al estrés, con independencia de la interpretación que realiza la persona. Son ejemplos de este tipo: temperaturas extremas, ruido intenso, traumatismos, privación de sueño, ejercicio

intensivo, etc. Los segundos pueden generar estrés según el significado que la persona les asigna. Por ejemplo: pérdidas, fracasos, malas relaciones intrafamiliares o en un grupo de trabajo, falta o exceso de trabajo, problemas económicos, etc.

Tanto el estrés físico como el psicológico inducen respuestas equivalentes en el organismo y pueden presentarse de forma aguda o crónica (Rojas, 2017). Los estímulos estresantes agudos generan los cambios funcionales que permiten superar la situación y cuando el estímulo estresante desaparece, la actividad de los sistemas reguladores regresa a su estado basal. En cambio, si el estímulo estresante se vuelve crónico, se generan respuestas que alcanzan niveles elevados de ciertos mediadores químicos, que a largo plazo inducen alteraciones funcionales en los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario, con repercusiones en los otros sistemas del organismo y en el plano psicológico.

Es decir, que el estrés no es un trastorno de la salud, es un conjunto de procesos que permiten a la persona superar situaciones de exigencia o amenaza. Esta capacidad se ha adquirido a lo largo del proceso evolutivo y contribuye a la sobrevivencia. Si el estado de estrés se vuelve crónico se produce las alteraciones que pueden conducir a la aparición de una enfermedad.

La respuesta fisiológica al estrés conduce, principalmente, a la activación del sistema nervioso simpático y del eje HHA (Hall, 2011). La descarga masiva del sistema nervioso simpático aumenta la capacidad del organismo para actuar en respuesta a los estímulos estresantes. La reacción de alarma simpática se inicia por la estimulación del hipotálamo, las señales nerviosas descienden a través del tronco encefálico y por la médula espinal para generar la activación de los nervios periféricos que inervan a los distintos órganos, entre ellos, a la médula de las glándulas suprarrenales. Entonces, además de aumentar la descarga de las sinapsis simpáticas, se incrementa la secreción de adrenalina y noradrenalina a la circulación sanguínea. Como consecuencia de estos procesos se produce un aumento de: la presión arterial, la irrigación de los músculos esqueléticos, la coagulación sanguínea, el metabolismo celular, la glucemia, el estado de alerta y la actividad cognitiva.

Además, los factores estresantes estimulan al eje HHA, elevando la liberación de CRH por parte del hipotálamo, y se produce la consecuente elevación de la secreción de ACTH y glucocorticoides.

Los estímulos dolorosos inducidos por cualquier tipo de estrés físico o daño tisular se transmiten en forma aferente al encéfalo y llegan al hipotálamo provocando la secreción de CRH y la secuencia reguladora provoca la aparición de grandes cantidades de cortisol en la sangre. El estrés mental puede inducir un aumento, igualmente rápido, de la secreción de cortisol, que se cree debido a la estimulación del sistema límbico, sobre todo de la región de la amígdala y del hipocampo, que transmiten señales al hipotálamo.

El cortisol tiene diversos efectos sobre distintas estructuras del organismo, entre las que se encuentra el sistema nervioso central (Hall, 2011). El cortisol estimula la gluconeogénesis en el hígado (formación de glucosa a partir de aminoácidos y de otras sustancias), el catabolismo de las proteínas, especialmente musculares, y la consecuente elevación de los aminoácidos en sangre que son transportados al hígado, y el catabolismo de los triglicéridos liberando ácidos grasos a la sangre. La movilización de aminoácidos y de ácidos grasos, y la síntesis de nueva glucosa, constituyen un aporte energético para llevar adelante las exigencias del estado de estrés.

Además, el cortisol inhibe el proceso inflamatorio que se produce ante los efectos de un traumatismo u otros factores estresantes. El cortisol estabiliza las membranas de los lisosomas en las células dañadas, impidiendo la liberación de las proteínas lisosómicas que incrementan el proceso inflamatorio. También disminuye la liberación de muchos mediadores químicos de la inflamación, e inhibe la fagocitosis y la proliferación linfocitaria.

Si bien lo expresado en el párrafo anterior indica un efecto antiinflamatorio e inhibidor de mecanismos del sistema inmunitario por parte del cortisol en la respuesta aguda al estrés, es necesario aclarar que esta inhibición en el estrés agudo sucede cuando la respuesta ya se ha producido. En cambio, en los momentos iniciales de la respuesta al estrés agudo la función inmunitaria puede verse favorecida. Los mecanismos de mejora inmunitaria incluyen cambios en la migración, maduración y función de células dendríticas, neutrófilos, macrófagos y linfocitos, así como la producción local y sistémica de citocinas (Dhabhar, 2014).

En condiciones relativamente libres de estrés, la secreción de cortisol sigue un ritmo circadiano, con una elevación en la primeras horas de la vigilia. En ese momento la hormona es necesaria para afrontar las exigencias del día, y a nivel de las

estructuras cerebrales favorece las tareas de aprendizaje y memoria (Herman, Figueiredo, Mueller, Ulrich-Lai, Ostrander Choi y Cullinan, 2003).

El cortisol, elevado por el estrés agudo, ejerce un efecto directo de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, disminuyendo la liberación de CRH, y sobre la adenohipófisis, reduciendo la secreción de ACTH. Además actúa sobre estructuras cerebrales del sistema límbico evitando la estimulación de la liberación de la hormona hipotalámica CRH. Estos mecanismos de retroalimentación negativa tienden a controlar la concentración de cortisol en sangre (Hall, 2011).

Entonces, en primer término se resuelve la situación provocada por los factores estresores, con la activación de la vía simpática y el eje HHA, y posteriormente, cuando disminuyen los estímulos estresantes, el organismo restaura la homeostasis.

No obstante, si los estímulos estresantes persisten, el organismo ingresa a una fase de estrés crónico. Las descargas del sistema nervioso simpático producen la elevación de la presión arterial, que producirá daños permanentes en las estructuras y funciones cardiovasculares y renales. Los niveles de cortisol permanecen elevados, y ya el circuito de retroalimentación negativo no alcanza para controlar la secreción de la hormona. Estos niveles aumentados de cortisol producen hiperglicemia, degradación excesiva de proteínas e inhibición del sistema inmunitario (Rojas, 2017; Zefferino, Di Gioia y Conese, 2021).

El estrés crónico puede favorecer la manifestación de los siguientes trastornos de la salud: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes, problemas de la piel, fallas de la memoria, problemas para dormir, cansancio, falta de concentración, ansiedad y depresión. La inhibición del sistema inmunitario produce mayor vulnerabilidad frente a procesos infecciosos y/o desarrollo de tumores (Dantzer, 2018).

El estrés puede influir en la formación de nuevas neuronas en el adulto a partir de células madre y en la posibilidad de modificar la fuerza de las sinapsis, procesos que constituyen la plasticidad neuronal. Existen gran cantidad de evidencia que la plasticidad del sistema nervioso, relacionada con la adquisición de memoria y aprendizaje, es afectada negativamente por el estrés crónico y por la elevación sostenida de cortisol (Zárate, Cárdenas, Acevedo, Sarmiento y León, 2014).

El estrés en la etapa prenatal y en los primeros años de vida podría relacionarse con una mayor vulnerabilidad a sufrir alteraciones de la salud en la edad adulta. La adversidad en las primeras etapas del desarrollo podría influir en el estado de salud futura a través de mecanismos epigenéticos. Se puede enunciar que la epigenética estudia las variaciones en la expresión de la información genética sin que se modifique la secuencia de nucleótidos o bases en el ADN. Los mecanismos epigenéticos más estudiados consisten en la unión de grupos químicos al ADN o a las proteínas asociadas al ADN. De esa manera se regula la expresión génica sin modificar la información propiamente dicha, se puede decir que se “apagan” o se “encienden” genes. Estos procesos de regulación de la expresión génica son de gran importancia en las etapas iniciales del desarrollo. Y lo que es más importante, pueden ser modificados por las condiciones ambientales, considerando al ambiente en sentido amplio, incluyendo factores físicos, biológicos, psicológicos y socioculturales. Entonces, la adversidad temprana, provocada por el ambiente de crianza: abuso, abandono, violencia o cuestiones sociales, podría alterar el estado epigenético de ciertas regiones del genoma, y las modificaciones en su expresión contribuirían a las diferencias individuales en el riesgo a sufrir alguna psicopatología en la vida adulta (Bottasso, 2021; Casavilca, Cancino y Jaramillo, 2019; Martino, 2014).

Consideraciones finales

Las células de los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario, producen y secretan diversos mediadores químicos (neurotransmisores, hormonas y citocinas) y tienen los correspondientes receptores para recibir dichas señales. Los mediadores químicos y los receptores son comunes a todos los sistemas, por ejemplo, algunas células cerebrales producen citocinas, los receptores de ciertas hormonas se encuentran en células del sistema nervioso, y las neuronas liberan neurotransmisores que actúan sobre órganos del sistema inmunitario. Estos medios de comunicación permiten el funcionamiento integrado de los tres sistemas, que a su vez intercambian información con el resto de sistemas del organismo, y mantienen estrechas relaciones con los procesos psicológicos.

En el estudio del estrés se puede observar esta interrelación entre los sistemas del organismo y el psiquismo. Los factores estresores, evaluados como tales por cada persona, ponen en juego a un conjunto de señales que establecen una red de

comunicaciones. Cuando esos estados son transitorios se habla de estrés agudo, y se producen cambios fisiológicos, cognitivos y emocionales tendientes a superar la situación de demanda o exigencia.

En cambio, si los factores estresores se mantienen en el tiempo o se reiteran frecuentemente, el estrés se vuelve crónico y aumenta la vulnerabilidad a enfermedades orgánicas (cardiovasculares, inmunitarias, metabólicas) y a trastornos de la salud mental (ansiedad, depresión).

En consecuencia, la PNEI constituye un enfoque interdisciplinario, por el cual se otorga valor a los múltiples niveles de análisis y abordaje de las problemáticas humanas, incluyendo por ello a los aspectos psicológicos y los sistemas biológicos de control e integración, considerando también al contexto sociocultural.

Referencias

- Ader R. y Cohen N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med*, 37(4), 333-340.
- Alexander F. (1950). Enfoque psicosomático en medicina. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 13(47), 59-65, 2002.
- Ackerknecht E.H. (2004). Historia de la medicina psicosomática. *Ars medica. Revista de Humanidades*, 3(2), 180-193.
- Avila L.A. (2003). George Groddeck: originality and exclusion. *Hist Psychiatry*, 14(53 Pt1), 83-101.
- Besedovsky H. y Sorkin E. (1977). Network of immune-neuroendocrine interactions. *Clin Exp Immunol*, 27, 1-12.
- Besedovsky H., Sorkin E., Felix D. y Haas H. (1977). Hypothalamic changes during the immune response. *Eur J Immunol*, 7(5), 323-325.
- Blalock J.E. (1984). The immune system as a sensory organ. *J Immunol*, 132(3), 1067-1070.
- Bottasso O. (2021). Estrés e inmunidad, entre lo tradicional y más neoclásico, con una incursión en los efectos a largo plazo. *Rev Med Rosario*, 87, 6-16.
- Cannon, W.B. (1914). The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol*, 33, 356-393.
- Cannon, W.B. (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev*, 9(3), 399-431.
- Casavilca Zambrano S., Cancino-Maldonado K. y Jaramillo-Valverde L. (2019). Epigenética: la relación medio ambiente con el genoma y su influencia en la salud mental. *Rev Neuropsiquiatr*, 82(4), 266-273.
- Dantzer R. (2018). Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev*, 98(1), 477-504.
- Dhabhar F.S. (2014). Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*, 58, 193-210.
- Felten D.L., Felten S.Y., Carlson S.L., Olschowka J.A. y Livnat S. (1985). Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J Immunol*, 135(2 Suppl), 755s-765s.
- Folkman S., Lazarus R.S., Gruen R.J. y De Longis A. (1986). Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms. *J Pers Soc Psychol*, 50(3), 571-579.
- Gómez González B. y Escobar Izquierdo A. (2003). Psiconeuroinmunología: condicionamiento de la respuesta inmune. *Rev Mex Neuroci*, 4(2), 83-90.
- Hall J.E. (2011). *Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica*. Barcelona: Elsevier.
- Herman J., Figueireda H., Mueller N.K., Ulrich-Lai Y., Ostrander M, Choi D.C. y Cullinan W.E. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol*, 24(3), 151-180.
- Holmes T.H. y Rahe R. (1967). The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res*, 11, 213-218.
- Kiecolt-Glaser J.K. y Glaser R. (1992). Psychoneuroimmunology: Can psychological interventions modulate immunity? *J Consult Clin Psychol*, 60(4), 569-575.
- Martino P. (2014). Un análisis de las estrechas relaciones entre el estrés y la depresión desde la perspectiva psiconeuroendocrinológica. El rol central del cortisol. *Cuadernos de neuropsicología*, 8(1), 60-75.
- McEwen B.S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res*, 886(1-2), 172-189.

- Metalnikov S. & Chorine S. (1928). Rôle des réflexes conditionnels dans l'immunité. *Ann Inst Pasteur*, 40, 893-900.
- Pert C.B., Ruff M.R., Weber R.J. y Herkenham M. (1985). The neuropeptides and their receptors: a psychosomatic network. *J Immunol*, 135(2 Suppl): 820s-826s.
- Plant T.M. (2015). The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *J Endocrinol*, 226(2): T41–T54 Rojas-Espinosa O. (2017). *Inmunología (de memoria)*. México: Médica Panamericana.
- Selye H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138, 32.
- Solomon G.F. y Moss R.H. (1964). Emotions, immunity and disease: a speculative theoretical integration. *Arch Gen Psychiatry*, 11, 657-674.
- Solomon G.F., Levine S. y Kraft J.K. (1968). Early experience and immunity. *Nature*, 220(5169), 821-822.
- Solomon G.F. y Moss R.H. (1965). The relationship of personality to the presence of rheumatoid factor in asymptomatic relatives of patients with rheumatoid arthritis. *Psychosom Med*, 27, 350-360.
- Uribe Restrepo M. (2006). Modelos conceptuales en medicina psicosomática. *Rev Colomb de Psiquiatr*, 35 (Sup. 1), 7-20.
- Weigent D.A., Carr D.J. y Blalock J.E. (1990). Bidirectional communication between the neuroendocrine and immune systems. Common hormones y hormone receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 579, 17-2.
- Weigent D.A. y Blalock J.E. (1987). Interactions between the neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors. *Immunol Rev*, 100, 79-108.
- Zárate S., Cárdenas Parra F., Acevedo Triana C., Sarmiento Bolaños M.J. y León L.A. (2014). Efectos del estrés sobre los procesos de plasticidad y neurogénesis: una revisión. *Univ. Psychol*, 13(3), 1181-1214.
- Zefferino R., Di Gioia S. y Conese, M. (2021). Molecular links between endocrine and immune system during chronic stress. *Brain Behav*, 11(2).