

**PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGIA, EMOCIONES Y ENFERMEDAD.
UNA REVISIÓN.**

Tivizay Molina de González-Méndez

Unidad de Medicina Interna. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Facultad de Medicina.
Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela.

Resumen

Aunque desde tiempos muy remotos se sospechaba la relación entre el sufrimiento físico o emocional y la aparición o exacerbación de enfermedades. No existía suficiente evidencia científica para poder afirmarla. En los últimos 25 años las investigaciones en este campo han confirmado, que la interacción entre el psiquismo, el sistema nervioso central y el organismo es mucho más compleja y dinámica de lo que se pensaba; y que los sistemas inmunes, endocrino y nervioso comparten un lenguaje común actuando coordinadamente en el mantenimiento de la homeostasis y la defensa. Este artículo pretende explicar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el efecto de las emociones sobre la salud y la enfermedad, a través de responder algunas interrogantes sobre: la psiconeuroinmunología, la respuesta psiconeuroendocrina al estrés, los mediadores cerebrales, los efectos negativos del estrés crónico y la depresión y, finalmente las manifestaciones clínicas o enfermedades relacionadas con el estrés.

Palabras clave: Psiconeuroinmunoendocrinología, psiconeuroinmunología, estrés, estrés, depresión.

Abstract

Psychoneuroimmunoendocrinology, emotions and illness.

Since early times a relationship has been suspected between physical or emotional suffering and the appearance or aggravation of sickness. There was not enough scientific evidence to confirm it. In the last 25 years, research in this field has confirmed that the interaction between psyche, central nervous system and organism is much more complex and dynamic than we thought; and that the immune, endocrine, and nervous systems share common language acting in coordination in the maintenance of homeostasis and defense. This article seeks to explain the physiopathological mechanisms involved in the effect of emotions on health and sickness; by answering some questions concerning psychoneuroimmunology, psychoneuroendocrine response to stress, brain mediators, negative effects of chronic stress and depression, and, finally, clinical manifestations or sicknesses related to distress.

Key words: Psychoneuroimmunoendocrinology, psychoneuroimmunology, stress, distress, depression.

¿Qué es la psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) y cómo se desarrolló?

Es el campo científico transdisciplinario que investiga las interacciones entre el cerebro (psique /conducta), el sistema inmune (SI), el sistema endocrino (SE), y sus consecuencias clínicas. Es una ciencia que aglutina a investigadores y clínicos de numerosas especialidades médicas tales como neurociencias, fisiología, farmacología, inmunología, psiquiatría, psicología, medicina interna, endocrinología, neurología, ciencias de la conducta, reumatología, infectología (Prolo et al. 2002). Su desarrollo es relativamente reciente, pues durante mucho tiempo se pensó que el SI era exclusivamente autorregulado y que los diferentes sistemas orgánicos desempeñaban funciones eminentemente inherentes a su rol y no estaban conectados entre sí; gracias al aporte progresivo de numerosas investigaciones se logró comprender como estos sistemas funcionan como una sola unidad en una compleja interacción de la neuroendocrinología y la inmunología generadora de redes para el mantenimiento de la homeostasis, la defensa, la salud y prevención del envejecimiento.

Los aspectos clínicos se relacionan con el entendimiento de los mecanismos biológicos subordinados a la influencia de factores psicosociales (Ader et al. 1991, Solomon 1998).

La concepción antigua separatista mente/cuerpo se fundamentaba en los paradigmas vigentes de la época, es así como René Descartes, convenció a la Iglesia Católica de que había una separación entre el cuerpo y el alma, y a fines del siglo XIX, el francés Louis Pasteur trajo otra novedad con sus estudios bacteriológicos e influyó con ella en nuestras teorías acerca de la enfermedad y del enfermar. Este modelo puso el énfasis en lo exógeno, el germen, y planteó la necesidad absoluta de la presencia de un organismo extraño para contraer una enfermedad. En cambio, su compatriota, Claude Bernard, señaló las causas derivadas de alteraciones del medio interno, de los equilibrios bioquímicos y biofísicos corporales que deben mantener niveles estables regulados por el sistema de homeostasis. Bernard solía decir que las condiciones del terreno influían en la calidad de la planta. Actualmente se sabe, que la enfermedad es el producto de la interacción no solo entre la causa y el

huésped, no es suficiente la sola presencia del agente patógeno, éste toma el control si la inmunocompetencia es deficiente, y ésta a su vez depende de la relación del individuo con el medio.

El psicólogo Robert Ader inventó el término psiconeuroinmunología a finales de la década de 1970, también conocida con los términos de neuroinmunomodulación. Luego se comprendieron los mecanismos neuroendocrinos involucrados y se acuñó el término psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE), por lo que se utilizan indistintamente ambos términos según el contexto usado (Ader et al. 1991).

Robert Ader un inmunólogo que comenzó sus investigaciones hace cerca de 30 años, cuando nadie hablaba del tema porque aún se consideraba que el sistema inmunológico funcionaba de manera autónoma, demostró, que se puede condicionar el sistema inmunológico de la misma manera en que se puede condicionar a un perro para que responda ante un sonido, por lo que se agregó la conclusión fácilmente deducible, que si se puede condicionar al sistema inmunológico es “que éste, está bajo el control del sistema nervioso y, a su vez, el sistema nervioso está bajo el control de nuestro pensamiento”. Por ello es que cuando Ader enunció que “hay una gran transformación en cómo vemos la relación entre nuestra “mente y nuestra buena salud, nuestra mente y la enfermedad”, inició lo que, sin temor a exagerar, podemos calificar como una verdadera revolución en nuestra comprensión de lo humano.

La PNIE es el resultado de la recopilación de múltiples trabajos históricos; así, entre los hallazgos más significativos tenemos que a finales de 1950 y principios de 1960, experimentos con animales demostraron que el estrés podía afectar ambas inmunidades celular y humoral (Solomon y Moos 1964). Levine y Kraft (Ader et al. 1991) por la misma época, demostraron que las experiencias en los primeros años de vida podrían afectar la respuesta mediada por anticuerpos en la vida adulta. Posteriormente los aportes de Solomon sobre la relación cerebro e inmunoregulación (Solomon 1998) y fundamentalmente los trabajos de Ader y Cohen en 1975 sobre la inmunosupresión condicionada y la relación entre aprendizaje y respuesta inmune (Ader 2003, Ader y Cohen 1982). El eslabón crítico entre sistema inmunológico y el cerebro en el eje neuroendocrino-inmune se demostró convincentemente por Basedovsky y colaboradores a finales de 1970. Ellos mostraron que la estimulación antigénica activa el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) (Basedovsky y Del Rey 1996, Locke et al. 1985). El próximo hito sería el hallazgo de Blalock, de que hay células inmunológicamente

competentes, los linfocitos, que pueden sintetizar las hormonas adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH) y neuropéptidos (b-endorfinas); se pensaba antes que éstas solo eran producidas por células neuroendocrinas (Blalock 1984).

Las investigaciones recientes dan evidencias incuestionables de las interacciones mente-cerebro cuerpo a nivel molecular, celular y del organismo, que pueden impactar sobre la salud y la calidad de vida de los individuos.

Para comprender la PNIE, es fundamental entender que los tres sistemas -nervioso, endocrino e inmune- tienen receptores en células críticas que pueden recibir información por moléculas mensajeras de cada uno de los otros sistemas. Los componentes de la PNIE son los neurotransmisores, las hormonas y las citoquinas que actúan como moléculas mensajeras y llevan la información entre dichos sistemas.

La tarea de los investigadores es especificar las condiciones psiconeuroinmunoendocrinológicas bajo las cuales ocurren ciertas enfermedades, identificar los mecanismos involucrados y desarrollar intervenciones para prevenir las consecuencias negativas normales o reforzar los efectos positivos.

¿Qué entendemos por estrés y distrés?

El primer concepto de estrés fue formulado por Walter Cannon en 1929, cuando lo definió como una reacción de lucha o huida ante situaciones amenazantes, postulando que su biología dependía de la estimulación del sistema simpático-adrenal. Posteriormente Selye en 1974, planteó que la respuesta al estrés no era específica y propuso hablar de un síndrome general de adaptación, agregando dos conceptos diferentes a tener en cuenta: el de estrés, para designar al sistema de respuesta normal con el cual convivimos (conductas de afrontamiento o coping), versus el de distrés como el sistema de respuesta disfuncional, anormal o patológica (conductas de confrontamiento) (Szabo 1998).

En medicina, el estrés es definido como una reacción individualizada de tensión psico-física, que aparece como respuesta a determinados estímulos tanto psíquicos (internos) como ambientales (externos) percibidos como amenaza para la homeostasis y seguridad del individuo. Esta es una reacción muy útil para la supervivencia porque prepara al individuo para la acción y, en última instancia, para reacciones muy primarias de ataque-huida (Molina y González-Méndez 2002). El concepto de estrés evolucionó desde sus orígenes como *respuesta inespecífica* a lo que hoy se considera un *fenómeno psicobiológico* complejo de alarma y adaptación que permite al organismo hacer frente a situaciones de peligro.

Mason, en 1968, hizo un aporte muy interesante al decir que el estresor debe ser idiosincrásico, y que para que el mismo produzca una respuesta debe haber sido evaluado previamente por el individuo. Es decir que no influye tanto el estresor en sí mismo, sino la evaluación cognitivo-simbólica que se realice de esa situación de amenaza (esto se hace comparando situaciones peligrosas personales o culturales anteriormente vividas). Bohus, en 1994, recopiló todo lo anterior diciendo que en el estrés influyen de manera determinante, por un lado, las características y la duración del estímulo, y por otro, las estrategias de afrontamiento según los sistemas biológicos que tenga el individuo amenazado (Szabo 1998, Chrousos y Gold 1998).

Decimos, según Cannon, que el estrés es una homeostasis fisiológica, es decir, la respuesta normal ante una situación estresante. Esta respuesta es conocida como **euestrés**, que cumple con una función adaptativa y ayuda al individuo a enfrentar exitosamente la situación generadora de tensión. En este caso, el estado de activación psico-neuro-bioquímica y conductual aumenta el rendimiento del organismo logrando que el mismo realice desempeños que no puede obtener en un estado normal; después de lograr el objetivo, la activación decrece rápidamente hasta llegar a la normalidad. Este proceso es de carácter agudo, limitado en el tiempo, no tiene repercusiones negativas en el estado de salud, por el contrario, si ocurre con frecuencia, entrena al individuo para enfrentar exitosamente el estrés.

En cambio, el **distrés** es la respuesta patológica o anormal, pues no ayuda al individuo a adaptarse adecuadamente, es ineficaz y se convierte en un obstáculo para el desenvolvimiento normal, por lo que la intensidad de la respuesta suele ser desproporcionada al estímulo, y la activación no decrece hasta niveles normales sino que mantiene su estado de alerta y tensión durante un periodo prolongado. Su ocurrencia frecuente produce graves repercusiones en la salud física y psicológica y suele estar implicada en el desgaste vital y en la génesis o mantenimiento de numerosas patologías, llamadas hoy “enfermedades de desadaptación o de estilo de vida”. La respuesta es desproporcionada porque el individuo suele darle un significado negativo o catastrófico a la situación estresante y mantiene la cognición de amenaza, lo cual dificulta su relajación y con ello el retorno al nivel basal. (Molina y González 2002, Chrousos y Gold 1998).

¿Cuáles son los factores generadores de estrés?

Existen muchos ejemplos o modelos de estrés real y simulado, agudo y crónico:

- Físico y biológico (trauma, cirugía, quemaduras, infecciones, cambios de temperatura)
- Psicológico o emocional (problemas, preocupaciones, ansiedad, depresión, expectativas no satisfechas, pérdidas, falta de estímulo, falta de satisfacción de necesidades, etc.).
- Académico y laboral (altas exigencias, falta de entrenamiento, sensación de no control o poco logro)
- Metabólico (deshidratación, cetoacidosis, hipoglucemia, shock, etc.)
- Farmacológico y tóxico (drogas de abuso, toxicidad medicamentosa, alcohol, tabaco, tóxicos ambientales, etc.)
- Ejercicio físico intenso
- Aislamiento o hacinamiento
- Estrés postraumático y desastres naturales.
- Cuidado de enfermos crónicos o terminales.
- Sociales y ambientales (Contaminación ambiental y sónica, recursos limitados o desorganizados, horarios, demandas y exigencias)
- Guerras e invasiones
- Pobreza.

Generalmente confluyen muchos estímulos y variables psicosociales en la génesis del estrés. En el caso de estrés psicosocial han sido identificados dos factores que determinan la respuesta: 1. La falta de control sobre el estresor y, 2. La cantidad de esfuerzo involucrado en el afrontamiento del estresor (Madelon et al. 1999).

¿Cómo interpreta el cerebro los estímulos estresantes y cuales son los mediadores involucrados?

El procesamiento cognitivo y simbólico de los estresores ambientales o psíquicos se produce en el nivel límbico-cortical, que determina una percepción inmediata del estrés y capacidad de afrontamiento. Si éste se perpetúa en el tiempo o es de carácter intenso, se pasa a una segunda etapa, donde las respuestas son de corto plazo, mediadas por neurotransmisores. Pero si el estresor sigue siendo de fuerte impacto o se cronifica, las respuestas se convierten en neurohormonales o de largo plazo, y están mediadas fundamentalmente por el factor u hormona liberadora de corticotropina (CRH), además de opioides, oxitocina, y/o vasopresina. Todas estas respuestas determinarán las conductas, emociones y cogniciones (Prolo et al. 2002). Este circuito, tiene a su vez subsistemas de retroalimentación; de esta forma, cada vez que se realice una conducta ante un estresor, todos los cambios efectuados van ser utilizados para

la evaluación cognitiva y simbólica de un nuevo estresor.

El sistema límbico es el sustrato anatómico de este procesamiento, conformado por el tálamo, amígdala, hipocampo, hipotálamo, algunos núcleos basales y las circunvoluciones del cíngulo, orbita frontal, subcallosa, parahipocámpica y del uncus. Cualquier estímulo externo es percibido por las cortezas sensoriales, y por varias vías llega a los núcleos talámicos donde los “inputs” son filtrados y priorizados antes de activar los circuitos amigdalinos. La amígdala es la principal área de procesamiento de las sensaciones extrañas, ya que es activada por toda situación interpretada como no familiar de acuerdo al contexto vivencial de especie y persona. Tiene permanente interrelación con el hipocampo que es la estructura central en el procesamiento de la memoria afectiva y de las respuestas hormonales por regulación directa del hipotálamo.

Las aferencias que recibe la amígdala se encuentran mediadas por noradrenalina y otros mediadores psiconeuroendócrinos como: dinorfinas, proopiomelanocortina (precursor del CRH), péptido vasoactivo intestinal (VIP), sustancia P, colecistoquinina (CCK), dopamina, serotonina, neurotensinas, adrenalina, neuropéptido Y, etc. Vemos cómo estos péptidos vinculados con otros sistemas, también median conductas de miedo o emoción. En las eferencias o outputs de la amígdala hacia varias regiones diencefálicas y a núcleos superiores, también participan el CRH, neurotensinas, somatostatina, galanina y sustancia P (LeDoux 1992). El efector principal es el eje hipotálamo pituitario adrenal (HPA), influenciado en sus respuestas por el sistema límbico y por los circuitos corticales, que procesan y filtran los “inputs” que llegan del mundo externo.

Se desprende entonces que el sistema es mucho más complejo de lo que creíamos por lo que actualmente, a esta integración funcional se la denomina “eje Cortico-Límbico-Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal (CLHHA)”. Ello indica, que no es solamente un sistema de respuesta al estrés, sino de respuesta al afrontamiento, al aprendizaje y a la conducta emocional (Ader et al. 1991).

¿Cómo es la respuesta psiconeuroendocrina al estrés?

El sistema estresor tiene dos componentes que participan en la respuesta general de adaptación: El CRH y el sistema Locus Ceruleus-NE (LC-NE) del sistema nervioso simpático representa la principal agregación de neuronas noradrenérgicas localizadas en el cerebro medio. A la integración funcional

CRH/LC-NE se le ha llamado **sistema estresor o sistema del estrés**. El CRH está disperso en todo el cerebro, fundamentalmente en el núcleo paraventricular del hipotálamo, el sistema límbico y la corteza cerebral.

Cuando el individuo se expone a estímulos que percibe y evalúa como amenazantes, inmediatamente se activa el sistema estresor, liberándose cantidades moderadas o altas de CRH y activándose el LC-NE con la consecuente liberación de norepinefrina. Se inicia entonces, una serie coordinada de respuestas fisiológicas: activación autonómica, neuroendocrina y conductual que son de carácter adaptativo, es la llamada **respuesta general de adaptación**. Esto incluye la activación del eje HPA y del sistema nervioso simpático, con la consecuente producción de CRH – adrenocorticotropa (ACTH) y glucocorticoides (Gc), especialmente cortisol; adrenalina y noradrenalina que movilizan las reservas energéticas a través de la glucogenólisis, lipólisis y activación de los procesos oxidativos. Todos estos procesos requieren de un aumento en el flujo sanguíneo y transporte de oxígeno para movilizar las reservas energéticas y enfrentar el estímulo amenazante. Por otra parte, se ahorra energía inhibiendo las funciones vegetativas tales como la digestión, la reproducción, la sexualidad, el crecimiento y mantenimiento (Chrousos y Gold 1998). Se trata de un estado biológico de predisposición al consumo de energía, desde la presunción de que será necesaria para la confrontación con el ambiente.

El “feedback” negativo o de control sobre el sistema estresor (CRH/LC-NE) es ejercido fundamentalmente por los Gc que cierran el circuito a nivel de hipófisis, hipotálamo y sistema límbico. Además, intervienen en este feedback: el ácido gamma aminobutírico (GABA), péptidos opioides, CRH y ACTH por sí mismos. Llama la atención, como en la depresión y en el estrés crónico se pierde esta capacidad moduladora o de “feed back” (Sternberg 1992).

¿Qué ocurre en la respuesta general de adaptación?

En la respuesta general de adaptación ocurren dos grandes procesos de cambios: la adaptación central o conductual y la adaptación periférica (cambios cardiovasculares y metabólicos (Chrousos y Gold 1998).

La adaptación central (conductual) incluye una serie de procesos adaptativos tales como un incremento en el estado de alerta, atención, ansiedad, actitud defensiva, respuesta refleja, con la supresión del

proceso digestivo, conducta sexual y conducta exploratoria.

La adaptación periférica consiste principalmente en un redireccionamiento de la disposición de energía. El oxígeno y los nutrientes son requeridos en órganos que cumplen una función importante en periodos de estrés y son necesarios para la sobrevivencia. Estos órganos incluyen el sistema nervioso central (que coordina todas las respuestas durante la emergencia), el sistema muscular, el sistema cardiovascular y el respiratorio (Chrousos y Gold 1992, Sternberg 1992).

¿Cuáles son las consecuencias biológicas de esta activación?

Las consecuencias biológicas son de tres tipos: autonómica, neuroendocrina y conductual (Valdés y Tomas de Flores 1990).

La activación autonómica se concreta en el aumento de la tensión arterial (TA), la frecuencia y contractilidad cardíaca, el incremento de la agregación plaquetaria y activación de los mecanismos de coagulación; la glucogenólisis con hiperglicemia, aumento de la lipólisis; se estimula la secreción de ACTH, de hormona de crecimiento, de hormona tiroidea y de esteroides adrenocorticales. Por otra parte, se inhiben las actividades mecánicas y secretoras del estómago e intestino, los esfínteres se contraen, hay mayor dilatación bronquial, vasoconstricción cutánea con vasodilatación muscular, pilo erección, sudoración y dilatación pupilar.

La activación neuroendocrina está representada por el efecto de los corticoesteroides, fundamentalmente el cortisol liberado por la corteza suprarrenal, al activarse el eje HPA ante el estrés. La función fundamental es permitir que el organismo resista los efectos destructores del estrés.

Entre las acciones más importantes de los Gc tenemos: (Guyton 1991, Best y Taylor 1998).

1. Acciones metabólicas: Cuya finalidad es la provisión de energía, aumentando la gluconeogénesis y la glucogenólisis por lo que se incrementan los niveles de glucosa sanguínea en un 50%. Disminuyen la síntesis proteica y aumenta su catabolismo en el músculo, tejido linfoide, hueso y fibras de colágeno; produciendo debilidad muscular, disminución de la función inmunitaria y del depósito de proteínas en el hueso y fibras de colágeno a fin de liberar aminoácidos al plasma. Aumentan la lipólisis incrementando los ácidos grasos libres en plasma.
2. Sobre la neurogénesis y memoria. Los Gc actúan sobre receptores hipocámpales específicos, estando sus acciones supeditadas tanto por las concentraciones de los mismos como por la expresión

de sus receptores en los órganos diana. En concentraciones fisiológicas estas hormonas estimulan la cognición, actuando sobre las arborizaciones dendríticas y sobre las neuronas entorrinales. Pero, ante el incremento de sus concentraciones (Ej. en la depresión, el síndrome de Cushing, el estrés crónico, experimentalmente en ratones, etc.), o ante el descenso de las mismas (enfermedad de Addison y estrés post traumático), actúan deteriorando la cognición, ya que alteran y detienen el crecimiento y trofismo neuronal (Sapolsky 1996). Hoy se sabe que hay neuronas que nacen en estado pre-mitótico, y que posteriormente existe una neurogénesis, demostrada hasta ahora en el bulbo olfatorio, corteza entorrinal y cerebelo (Johnson et al. 2002).

3. Efecto antiinflamatorio y supresor de la inmunidad. Disminuyen la permeabilidad capilar, la capacidad migratoria y proliferación de los leucocitos, la fagocitosis, la producción de células T e inmunidad humoral, producen linfocitopenia, alteran la producción de citoquinas; además, las grandes cantidades de cortisol producen atrofia del tejido linfoide en ganglios linfáticos y timo (Riley 1981).
4. Sobre el equilibrio hidroelectrolítico. Producen retención de Na y excreción de K, aumentando la volemia.

La activación conductual está sustentada biológicamente por dos sistemas que parecen alternarse en la regulación del organismo según la necesidad de adaptación. Estos sistemas son el activador de la acción (SAA) o de recompensa, que da lugar a conductas de lucha/huida en busca del control de la situación, y el sistema inhibitorio de la acción (SIA), periventricular o de castigo. De esta forma, si el individuo siente que tiene control sobre la situación amenazante, es capaz de operar sobre el entorno a fin de modificarlo hasta conseguir restaurar su homeostasis; en este caso, predomina el sistema activador de la acción. Por el contrario, si el sujeto tiene la cognición de indefensión a partir de la evaluación que hace del entorno y de sus recursos para afrontarlo, se activa el sistema inhibitorio de la acción que es una expresión de la claudicación del organismo en su intento de adaptarse al medio (Valdés y De Flores 1990).

¿Cuál es nuestra vulnerabilidad al estrés?

Es cada vez más evidente, y se encuentra publicado en numerosos trabajos, la presencia de una vulnerabilidad genética, donde actúan las experiencias traumáticas tempranas (Ej: el abuso en la edad infantil, la separación temprana de la madre, etc.), conformando un fenotipo vulnerable para

desarrollar estrés o depresión, que se caracteriza, principalmente, por una producción de CRH aumentada. Este fenotipo es el que va a producir a posteriori, cambios biológicos en la activación del eje adrenal y del sistema nervioso autónomo, así como también cambios conductuales tipo depresión o ansiedad. Otros estudios muestran también, que se incrementa el riesgo de desarrollar trastorno de estrés post-traumático, en respuesta a estresores en la vida adulta.

De acuerdo con el concepto de Nemeroff y otros autores (Johnson et al. 2002; Raison y Miller 2001), el fenotipo vulnerable no sólo se representa por una hiperactividad del eje adrenal, del sistema noradrenérgico y de liberación de CRH, sino que existe también una afección en la neurogénesis de las neuronas hipocampales y neurotoxicidad del hipocampo (Sapolsky 1996). Esta serie de cambios biológicos presentes desde el estrés temprano, producen una vulnerabilidad aumentada a los eventos vitales estresantes en el futuro.

Por otra parte, la respuesta general de adaptación programada genéticamente, ha cambiado muy poco a lo largo del proceso evolutivo, es una respuesta estereotipada y automática que se desencadena ante situaciones de peligro. Sin embargo, las condiciones psicosociales en que se desenvuelve el individuo han variado notablemente en el curso de los últimos años, a tal punto de que actualmente estamos expuestos a una enorme variedad, cantidad y simultaneidad de estímulos estresantes que van desde la desestructuración familiar, exigencias y valores contradictorios, ritmo acelerado, cambio climático, contaminación, ruido, hacinamiento urbano, bombardeo publicitario con sus necesidades creadas, competencia y lucha por la sobrevivencia económica, inseguridad, trabajos rutinarios y sin sentido; hasta la pérdida del sentido de la vida. Por lo que, ante este tipo de estresores tan complejos y ambiguos, no son válidos, ni el ataque, ni la huida; con las consecuencias nefastas de una respuesta de adaptación disfuncional y patológica que tiende a cronificarse y generar daño orgánico y psicológico. Podríamos entonces concluir que como ciudadanos del siglo XXI somos actualmente mucho más vulnerables al estrés, de hecho las estadísticas de morbi-mortalidad así lo demuestran Molina y González-Méndez (2002).

¿Significa entonces que el estrés debería evitarse porque puede causar daño?

Un determinado grado de tensión o estrés es muy útil para mantener un estado de activación óptima, y para responder a las demandas ambientales: adaptándose,

creciendo o sobreviviendo. Cuando la tensión es muy poca o faltan estímulos se produce una sensación de apatía o indiferencia que mantiene los niveles de rendimiento muy bajos. Si los estímulos se vuelven atractivos, aumenta el rendimiento, el desarrollo, la salud y la longevidad (eustrés o estrés positivo); pero si los estímulos exceden la capacidad del individuo para afrontarlos, la respuesta del sujeto se convierte en patológica (distrés), se sobrepasa el punto crítico y sobrevienen los síntomas clásicos que reflejan tensión contenida que estudiaremos más adelante.

En la medida en que se suman más estímulos estresantes o por su naturaleza particular, el individuo no los puede afrontar exitosamente, los síntomas se agudizan, se mantiene activado el sistema activador de la acción (SAA) o por el contrario, el sistema inhibitor de la acción (SIA), con la descarga neurohormonal ya estudiada y las consecuencias clínicas progresivas, hasta que eclosionan las enfermedades, dependiendo de la predisposición genética o riesgos ambientales que se suman a la cascada de eventos subyacentes (Chrousos y Gold 1998, Molina y González 2002).

¿Entonces, el distrés y la depresión podrían alterar el eje adrenal?

Si, pues el gran mediador del estrés y de la depresión es el CRH. Se ha demostrado similar perfil bioquímico y neuroinmune en el estrés crónico y la depresión, donde se pierde la capacidad regulatoria o de "feedback" de los Gc sobre el hipocampo y el sistema estresor. En ambos casos existe una situación paradójica, pues existe una hipercortisolemia, con concentraciones altas de CRH y ACTH. Este fenómeno explica la falla funcional de estos receptores, que se hallan imposibilitados de realizar un "feedback" negativo fisiológico sobre el cortisol (Raison y Millar 2001).

Recordemos que el CRH tiene los siguientes efectos: anorexígeno, ansiogénico, alteración en la producción de ácido clorhídrico y del vaciamiento gástrico; disminución de la conducta sexual y la reproducción, aumento de la agresión, alteración de la actividad locomotora, disminución del tiempo de sueño, aumento de la utilización de catecolaminas e inmunosupresión con aumento de interleukinas 1 (IL-1), 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (FNT).

Estos síntomas generalmente son los que se encuentran en la depresión, la ansiedad y en el estrés de los pacientes.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y enfermedades vinculadas al distrés o estrés patológico?

Solo enunciaremos las más importantes por lo extenso y complejo del tema.

La hiperactividad simpática y neuroendocrina explicada anteriormente, produce un sin número de síntomas generales como: hiperhidrosis, eritema facial o palidez, cefalea tensional, hiperventilación, insomnio o somnolencia, prurito, contracturas musculares, efluvio telógeno y alopecia, mareos, vértigo psicógeno, lumbalgias de causa psicógena, trastornos del apetito, adinamia y cansancio con agotamiento si se prolonga el estrés; dolores faciales y de la articulación temporomandibular; disfunción sexual, pseudo convulsiones y parestesias; urticaria, reumatismo psicógeno, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, disminución de memoria y alteración en la cognición (neurotoxicidad hipocampal); y obviamente las manifestaciones psicológicas como la depresión, la ansiedad, las crisis de pánico, entre otros (Kamino et al. 1999)

Los sistemas más afectados son:

Sistema Cardiovascular. Hay consenso en la literatura acerca de que el estrés negativo es un factor de riesgo para cardiopatía isquémica e infarto al miocardio, hipertensión arterial, aterosclerosis, arritmia, muerte súbita y descompensación de la insuficiencia cardiaca (Goldstein y Niaura 1992). Se ha determinado que los pacientes con el síndrome "Ira-Hostilidad-Agresión" o AHI y los definidos como patrón de conducta o personalidad tipo A tienen mayor incidencia de enfermedad coronaria debido a la hiperactivación mantenida e hiperreactividad del sistema estresor (Iacovella y Troglia 2003), pues el exceso de Gc y catecolaminas tienen efecto aterogénico y provocan daño endotelial; aumentan la coagulabilidad sanguínea, el vasoespasmo y la dislipidemia.

En el interesante estudio del Western Collaborative Group Study (Rosenman et al. 1975) se demostró que los individuos con personalidad tipo A tuvieron una incidencia de 1.7 a 4.5 veces mayor de enfermedad coronaria que los sujetos con patrón de conducta tipo B luego de un seguimiento de 8.5 años. Los hallazgos del Framingham Heart Study (Haynes y Feinleib 1980) indicaron que el patrón tipo A es un factor predictivo independiente en la incidencia de enfermedad coronaria e infarto al miocardio. Por otra parte, fue impactante la demostración de que los monos, cuando se sometían a estrés intenso, como lo era su captura, desarrollaron dos veces más aterosclerosis coronaria que los animales que no se

sometieron a estrés, a pesar de haber recibido una dieta aterógena (Manuck et al. 1989).

Sistema Digestivo. El distrés origina muchos síntomas digestivos, difíciles de interpretar, dado que existe un sistema nervioso entérico muy complejo que responde a las emociones. El estrés negativo ocasiona trastornos bioeléctricos que disminuyen la motilidad durante la depresión y la aumentan en caso de ansiedad produciendo espasmo involuntario, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento. En el síndrome de intestino irritable (SII) no hay evidencia de enfermedad orgánica y está asociado a trastornos de ansiedad, depresión, somatizaciones y estrés crónico (Drossman y Thompson 1992). Otros síntomas están relacionados con las emociones como: la dispepsia funcional, el retardo en el vaciamiento gástrico, el reflujo gastroesofágico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la hipersecreción gástrica aunada a lesiones repetidas de la mucosa y disminución de los mecanismos locales de defensa que predisponen a gastritis y úlceras por estrés (Whitehead 1996). El estrés ocupa el segundo lugar como causa de hemorragia subepitelial y de erosiones digestivas, solo precedido por la administración de antiinflamatorios no esteroideos.

Sistema endocrino. A fin de conservar la energía durante el estrés, los efectores de la respuesta al mismo, ejercen una influencia profunda suprimiendo o inhibiendo los sistemas o ejes hormonales que se ocupan de la reproducción, el desarrollo, el crecimiento, la sexualidad y la función inmunológica. Se producen disfunciones endocrinas y metabólicas (alteraciones tiroideas, dismenorrea o síndrome premenstrual, dificultades en la fertilidad y la reproducción, etc.) en pacientes que no presentan patología orgánica manifiesta. La hipercortisolemia de los pacientes deprimidos o crónicamente estresados explica la resistencia a la insulina, sobrepeso y predisposición al síndrome metabólico, además de la diabetes desencadenada por estrés; en estas circunstancias, se incrementa la secreción de cortisol, glucagon, catecolaminas y hormona de crecimiento que afectan la secreción y actividad de la insulina (Surwit y Scheneider 1993).

Sistema inmunitario. Actualmente hay evidencias en la literatura médica del profundo impacto del estrés severo agudo y crónico en la susceptibilidad y evolución de las enfermedades al inducir desordenes de la inmunoregulación en las cadenas de citoquinas inmunoregulatorias. Ya se conocen los mecanismos que explican porqué el distrés y la depresión alteran la inmunidad y predisponen al individuo a padecer de afecciones autoinmunitarias, alergias, susceptibilidad a infecciones y neoplasias (Glaser y Kiecolt-Glaser

2005, Kiecolt-Glaser et al 2002). Son muchos los neurotransmisores y hormonas liberados durante el estrés que tienen receptores en las células inmunológicas. Las principales son: Gc, ACTH, Catecolaminas, CRH, histamina, prostaglandina E2, endorfinas y otras. En el estrés y la depresión, la alteración de la función inmune se explica fundamentalmente por la inervación autonómica de los órganos linfoides y la acción de los Gc, pues éstos inhiben la migración, citotoxicidad y proliferación de las células inmunológicas.

En el estrés físico o psíquico intenso se producen los siguientes efectos: (Weingent y Blalock 1995, Ader et al. 1991, Riley 1981).

- Disminución de la actividad de los macrófagos y polimorfonucleares (La actividad granulocítica disminuye en función de la intensidad y duración del estresor).
- Déficit de fagocitosis.
- Linfocitopenia.
- Disminución del número de células secretoras de inmunoglobulinas, y de la inmunoglobulina A en saliva.
- Disminución de la función de los linfocitos B y T con el estrés crónico.
- Reducción en la proliferación de linfocitos T
- Disminución del peso de los ganglios linfáticos, bazo e involución del timo.
- Disminución de la función y actividad de las células T supresoras, relacionado con fenómenos de autoinmunidad.
- Disminución de la respuesta al interferón.
- Disminución del número y función de las células Natural Killer (NK), con el consecuente aumento en el crecimiento y proliferación de tumores incipientes.
- Disminución de la capacidad de reparación del ADN post-radiación.
- Apoptosis de las células T especialmente en el timo.

En general el estrés origina inmunodeficiencia celular cuantitativa y funcional por acción directa de las hormonas del estrés sobre los receptores de las células inmunitarias, o cualitativa por acción indirecta al inducir la disregulación en la producción de las citoquinas, tales como interferon- γ (IFN- γ), interleukina 1 (IL-1), IL-2, IL6 y factor de necrosis tumoral (TNF) que tienen múltiples funciones y afectan directamente las células inmunes (Glaser and Kiecolt-Glaser 2005). La alteración de las citoquinas genera además, inmunodesviación errónea de la respuesta celular y humoral, no acorde a la necesaria en el momento, propiciando condiciones para el desarrollo de infecciones oportunistas en terapia

intensiva y crónicas en la comunidad (tuberculosis, lepra, etc.). Los desordenes de las citoquinas inducidos por estrés participan en la reactivación de enfermedades virales latentes (Ej. herpes virus), crónicas inflamatorias y degenerativas tipo auto-inmunes, alzheimer, arteriosclerosis, asociados a niveles persistentes de interleukina 6. (Biondi y Zannino 1997).

Por otra parte, el estrés favorece, además de la alteración de la inmunidad celular, la liberación de mediadores de la inflamación y neuropéptidos que intensifican las respuestas vasomotoras e inflamatorias relacionadas con enfermedades alérgicas como: la dermatitis atópica, la urticaria y el angioedema; el liquen plano y la psoriasis (Panconesi y Hautmann 1996).

REFERENCIAS.

- Ader R. 2003. Conditioned immunomodulation: research needs and directions. *Brain Behav Immun.* 17: 51-57.
- Ader RA, Felten D.L, Cohen N. 1991. *Psychoneuroimmunology*. 2nd ed. Academic Press. New York.
- Ader R, Cohen N. 1982. Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Psychosomatic Med.* 44: 127.
- Basedonsky H, Del Rey A. 1996. Immune - neuroendocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine Rev* 17: 64-102.
- Biondi M, Zannino LG. 1997. Psychological stress, neuro-immuno-modulation, and susceptibility to infectious diseases in animals and man. A review. *Psychotherapy and psychosomatic.* 66: 3-26.
- Blalock JD. 1984. The immune system as a sensory organ. *Journal of Immunol.* 132: 1070-1077.
- Buckingham JC, Gillies GE, Cowell AM. 1997. *Stress, Stress Hormones and the Immune System*. Chichester: John Wiley & Sons. New York.
- Cardinali D, Dvorkin M. Best y Taylor 1998. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. Editorial Médica Panamericana. 12ª ed. México.
- Chrousos GP, Gold PW. 1992. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of psychical and behavioral homeostasis. *JAMA.* 267: 1244.
- Chrousos GP, Gold PW. 1998. A healthy body in a healthy mind and viceversa the damaging power of "incontrolable" stress. *Journ of Clin Endoc and Metab.* 83: 1842-1845.
- Drossman DA, Thompson WG. 1992. The irritable bowel syndrome: review and e graduated multicomponent treatment approach. *Ann Int Med.* 116: 1009-1016.

Molina. 2009. *Psiconeuroinmunoendocrinología, emociones y enfermedad. MedULA 18: 155-163.*

Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. 2005. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Rev. Immunology*. 5: 243-251.

Glaser R, Kiecolt-Glaser J. (Eds.). 1994. *Handbook of Human Stress and Immunity*. Academic Press. San Diego. USA.

Goldstein MG, Niaura R. 1992. Psychological factors affecting physical condition. Cardiovascular disease literatura review. *Psychosomatics*. 33: 134-155.

Guyton AC. 1991. *Tratado de fisiología médica*. Interamericana Mc Graw Hill.

Haynes SG, Feinleib M. 1980. Women, work, and coronary Heart disease. Prospective findings from the Framingham Heart Study. *Am J Public Health*. 70: 133-141.

Iacovella J, Troglia M. 2003. La hostilidad y su relación con los trastornos cardiovasculares. *Psico-USF*. 8: 53-61.

Johnson JD, O'connor KA, Deak T et al. 2002. Prior stressor exposure primes the HPA axis. *Psychoneuroendocrinology*. 27: 353-365.

Kamino SO, Cherem JH. 1999. Estrés y manifestaciones clínicas en Temas de Medicina Interna. Vol 5 No 3. Mc Graw - Hill Interamericana. México DF.

Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF et al. 2002. Emotions, morbidity and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Ann Rev Psicol*. 53: 83-107.

LeDoux JE. 1992. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr Op Neurobiol*. 2: 191

Locke S, Ader R, Basedovsky H et al. 1985. *Foundations of Psychoneuroimmunology*. Aldine. New York.

Madelon LP, Guido LR, Ballieux RE et al. 1999. Immune responses to experimental stress: Effects of mental effort and uncontrollability. *Psychosomatic Med*. 61: 513-524.

Manuck SB, Kaplan JR, Adams MR. 1989. Behavioral elicited Heart reactivity and atherosclerosis in female cynomolgus monkeys (*Macaca Fascicularis*). *Psychosom Med*. 51: 306-318.

Molina T, González-Méndez H. 2002. *Medicina Holística*. Concejo de Publicaciones. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

Panconesi E, Hautmann G. 1996. Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiology pattern of psychosomatic. *Derm Clin*. 14: 399-421.

Prolo P, Chiappelli F, Fiorucci A et al. 2002. Psychoneuroimmunology: new avenues of research for the twenty-first century. *Ann N Y Acad Sci*. 966: 400-408.

Raison CL, Miller AH. 2001. The neuroimmunology of stress and depression. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 6: 277-294.

Riley V. 1981. Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science* 212: 1100.

Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins CD. 1975. Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study: final follow-up experience of eight and one half years. *JAMA* 233: 872-877.

Sapolsky RM. 1996. Why stress is bad for your brain. *Science*. 273: 749.

Selye H. *Stress without distress*. New American Library 1974.

Solomon GF. 1998. *Immune & Nervous System Interactions*. Malibu: Fund for Psychoneuroimmunology. New York.

Solomon GF. 1981. Emotional and personality factors in the onset and course of autoimmune disease, particularly rheumatoid arthritis. In *Psychoneuroimmunology* (1st ed.). In: Ader RA, Felten DL, Cohen N (Eds.). Academic Press. San Diego. USA. pp 159-182.

Solomon GF, Moos RH. 1964. Emotions, immunity, and disease: a speculative theoretical integration. *Arch of Gen Psych*. 11: 657-674.

Sternberg EM. 1992. The Stress Response and the Regulation of Inflammatory Disease. *Ann of Int Med*. 117: 854-866.

Surwit RS, Scheneider MS. 1993. Role of stress in the etiology and treatment of diabetes mellitus. *Psychosom Med*. 55: 380-393.

Szabo S. 1998. Hans Selye and the development of the stress concept. In: Csemerly P (Ed.). *Stress of life from molecules to man*. Ann of the N Y Acad of Sci. 851: 311.

Valdes M, De Flores T. 1990. *Psicobiología del estrés*. Ed. Martinez Roca. Barcelona. España.

Whitehead WE. 1996. Psychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Amer*. 25: 21-34.

Weigent DA, Blalock JE. 1995. Associations between the neuroendocrine and immune system. *J Leucocit*. 14: 137-150.

Recibido: 2 marzo 2009. Aceptado: 15 julio 2009.

MedULA le invita a publicar en sus páginas, los resultados de sus investigaciones u otra información en ciencias de la salud.

Apartado 870. Mérida. Venezuela. medula@ula.ve