

PSICONEUROINMUNOLOGIA: SINOPSIS DE SU HISTORIA, EVIDENCIA Y CONSECUENCIAS

George F. Solomon

*Profesor Emérito, Depto. de Psiquiatría y Ciencias Conductuales, Universidad de
California, Los Ángeles, Estados Unidos*

(Traducción del Dr. Mario E. Martínez¹)

Definición

La psiconeuroinmunología es el campo científico transdisciplinario que investiga las interacciones entre el cerebro (mente/conducta) y el sistema inmune y sus consecuencias clínicas (1). Es comúnmente conocida por el nombre de psiconeuroinmunología "PNI". El Psicólogo Robert Ader inventó el término a fines de la década del 70, también es conocida con los términos de neuroinmunomodulación y menos conocida como neuroinmunoendocrinología o inmunología conductual. Sus aspectos clínicos se relacionan con el entendimiento de los mecanismos biológicos subordinados por la influencia de factores psicosociales sobre el comienzo y curso de las resistencias inmunológicas y el entendimiento de la inmunología, generada en síntomas psiquiátricos. Estos son básicamente los aspectos científicos que involucra el entendimiento de la compleja interacción de la neuroendocrinología y la inmunología, generadora de redes para el mantenimiento de la salud y la defensa de las enfermedades.

La Psiconeuroinmunología debe proveer básicamente el conocimiento de la dinámica biológica de la medicina humana y de alternativas o técnicas médicas

complementarias, y ofrece desarrollar nuevos modelos no lineales de salud y enfermedad.

Por su singularidad, la psiconeuroinmunología, es un puente para disciplinas tradicionales como la psiquiatría, la psicología, la neurología, la endocrinología, la inmunología, las neurociencias, la medicina interna, incluyendo también la cirugía (cicatrización de heridas). La colaboración interdisciplinaria es generalmente esencial e intrínseca para su investigación. El campo crece rápidamente; como evidencia de esto, en 1981 eran 14 los Capítulos de la Primera Edición del principal Libro, que pasó a tener 46 capítulos en 1991 con la segunda edición (2) y llegó a los 80 capítulos en tres volúmenes en 1999, para la tercera Edición.

Historia

Tanto la sabiduría antigua como la premoderna reflejaron el conocimiento de la unidad cuerpo-mente como en interacción bidireccional. Aristóteles dijo, “Psique (alma) y cuerpo reaccionan complementariamente una con otro, según mi entender. Un cambio en el estado de la psique produce un cambio en la estructura del cuerpo, y a la inversa, un cambio en la estructura del cuerpo produce un cambio en la estructura de la psique”. Sir Francis Bacon sugirió algo similar, “Nos preguntamos cómo el humor puede afectar el cuerpo y alterar el trabajo de la mente, o igualmente, cómo las pasiones o temores de la mente pueden alterar el trabajo de nuestro cuerpo”. Los médicos sabios han conocido el rol de las emociones en el comienzo y en el curso de las resistencias inmunológicas y en las enfermedades. Según expresó Sir William Osler, es importante conocer tanto lo que está pasando por la cabeza del hombre como en su pecho, para pronosticar el resultado de una tuberculosis pulmonar. El célebre fisiólogo británico George Day manifestó que “el problema de adaptación es creciente” en los 18 a 24 meses anteriores a la enfermedad y dijo, “Estos factores psicológicos pueden tener influencia en el curso de la tuberculosis y, una vez que está establecida, la enfermedad puede ser minimizada si el paciente tuvo la oportunidad de ser

escuchado por alguien durante un razonablemente largo período”(3). En el curso de los años desde 1940, algunas observaciones “psicosomáticas” fueron hechas con respecto a factores emocionales en el inicio y curso de las enfermedades autoinmunes, principalmente la artritis reumatoidea, pero incluyendo el lupus eritematoso sistémico (LES), el mal de Grave tipo tiroiditis, y otras (4). Quizás la observación más intrigante de este período, se encontró en que los parientes físicamente saludables de pacientes con artritis reumatoidea, quienes tenían en su serología las características del anticuerpo de esa enfermedad, el factor reumatoide (Anti-inmunoglobulina G) pero con superior adaptación psicológica que aquellos a los que les faltaba el factor, sugiriendo que el bienestar psicológico podría tener una influencia proteccionista ante una vulnerabilidad genética (5).

Contrariamente, una enfermedad auto-inmune, el lupus eritematoso sistémico (LES) puede producir síntomas psiquiátricos, así como un rasgo clínico inicial (6). La literatura relativamente voluminosa y de calidad muy variada sobre los factores psicológicos que predisponen al cáncer y factores psicológicos que pronostican el resultado del curso de la enfermedad son difíciles de interpretar psiconeuroinmunológicamente; solamente algunos cánceres (como el melanoma maligno, el linfoma no Hodgkin, y algunos cánceres de mama) claramente son inmunológicamente resistentes; aunque hay casos en que la resistencia inmunológica en la diseminación metastásica (la vía natural de muerte celular por citotoxicidad) es impresionante (7-8).

La Fundación Científica de la Psiconeuroinmunología es el resultado de una recopilación de trabajos históricos, de lo cuales unos pocos serán citados (9). A fines de 1950 y principios de 1960, experimentos con animales implicaron que el estrés podría afectar ambas inmunidades, la humoral y la celular. Rasmussen, Marsh y Brill encontraron que ratones expuestos a estrés fueron más susceptibles a contraer infección por el virus del Herpes Simple. Wistar y Haldemann encontraron que la misma tensión prolongó la retención de autoinjertos. La primera evidencia experimental directa de los efectos de tensión o estrés en la

inmunidad fue que a una reducción de anticuerpo responde un antígeno como resultado de la tensión, en roedores, por Vessey y por Solomon (1960).

Aproximadamente por el mismo tiempo, Solomon, Levine, y Kraft demostraron que las experiencias en los primeros años de vida (capacidad infantil) podrían afectar la respuesta mediada por anticuerpos en la vida adulta. El área más extensa de anormalidades inmunológicas que ocurren junto con las enfermedades mentales empezó con el trabajo de Solomon y Fessel sobre los niveles anormales de inmunoglobulinas y los anticuerpos reacción-cerebro en algunos pacientes con esquizofrenia. La investigación reciente más definitiva en psiconeuroinmunología, pasada por alto en el occidente, fue la de Korneva y Khai, que trabajan en Leningrado. En 1963, ellos informaron que lesiones electrolíticas destructivas en el hipotálamo dorsal de conejos, llevaban a la supresión del desarrollo de la fijación del complemento anticuerpo y la retención prolongada de antígenos en la sangre. *Así, ellos habían demostrado que el cerebro estaba envuelto en inmunoregulación*, un tema sobre el que se especulaba en el trabajo de Solomon y Moos de 1964, “Emociones, Inmunidad, y Enfermedades” (3), que ha sido a veces considerado como fundante en los inicios de este campo. Se publicaron varios trabajos en los años 1960 y 1970 por el inmunólogo yugoslavo B. D. Jankovic. Él señaló, por ejemplo, las similitudes del antígeno entre cerebro y proteínas inmunológicas. El trabajo más crítico para establecer la credibilidad e importancia de la comunicación cerebro-inmunidad, sin embargo, fue el de Robert Ader y Nicholas Cohen en 1975 sobre el sabor aversivo que *condicionó la inmunosupresión*. Si un estímulo condicionado (la sacarina) podía producir la inmunosupresión de un estímulo no condicionado (la droga ciclofosfamida), entonces cerebro y aprendizaje debían relacionar las respuestas inmunológicas. Como consecuencia, Ader y Cohen descubrieron pertinentemente ambos detalles clínicamente y con respecto a la naturaleza de la respuesta del placebo, la habilidad de utilizar este tipo de condiciones para prolongar la vida de ratones con una enfermedad autoinmune, el lupus, por el tratamiento con sacarina principalmente (10). Notablemente, esto fue después de una aceptación general del fenómeno de las condiciones de inmunidad (habiendo sido demostradas las regulaciones

ascendentes y descendentes), ya que en 1926 el fenómeno se había demostrado considerando la inflamación peritoneal por Metal'nikov y Chorine en un trabajo realizado en el Instituto Pasteur, una ciencia verdaderamente anticipada a su tiempo. El eslabón crítico entre el sistema inmunológico y el cerebro en el eje neuroendócrino-inmune se demostró convincentemente por Besedov y Sorkin a fines de 1970. Ellos mostraron que la activación inmune (estimulación antigénica) desencadena el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en un rol de inmunología. El próximo hito sería el hallazgo entonces polémico por Edwin Blalock, de que hay células inmunológicamente competentes, los linfocitos, que pueden sintetizar las hormonas (ACTH) y neuropéptidos (la b-endorfinas); se pensaba anteriormente que esto era sólo producido por células neuroendócrinas (11).

Tipos de evidencia del Sistema Inmune y su interacción con el Sistema Nervioso Central (SNC)

Hay una variedad de categorías de evidencias – experimental y naturalista, básica y clínica, animal y humana, *in vitro e in vivo*, médica y psiquiátrica – para la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y varios componentes del Sistema Inmunológico. Teleológicamente, tiene sentido que estos dos sistemas deben unirse. Ambos relacionan al organismo con el mundo externo y evalúan sus componentes como indemnes o peligrosos, ambas funciones sirven de defensa y adaptación, ambos poseen memoria y aprenden por la experiencia, ambos contribuyen a la homeostasis, los errores en la defensa pueden producir enfermedad, por ejemplo auto-inmunidad o alergias por un lado y fobias o pánico por el otro. Blalock se ha referido al sistema inmunológico como un “sexto sentido”, remitiendo información sobre el ambiente al cerebro acerca de los aspectos celulares y ambientales accesibles por los cinco sentidos (11). Los tipos de evidencia para la interacción del SNC, algunos de los cuales se han mencionado incluyen: *evidencia directa (lesiones) de la región del cerebro que controla la inmunidad y de inervación de órganos inmunes; psicológica (rasgo y estado) por factores en el inicio y curso de enfermedades de resistencia*

inmunológica (infecciosas y neoplásicas) y enfermedades mediadas (alergias y autoinmunes); las influencias de las hormonas de estrés en la inmunidad; los efectos de los neurotransmisores y neuropéptidos en la inmunidad; los efectos experimentados del estrés en la inmunidad en los animales; los efectos de estrés y ejercicios en la vida naturalista y experimental en la inmunidad en los humanos y las modificaciones conductuales de efectos de estrés en la inmunidad en los animales y humanos; los efectos de drogas psicoactivas en la inmunidad; la correlación de diferencias psicológicas individuales con la inmunidad en los animales y el hombre; la ocurrencia de anormalidades inmunológicas junto con las enfermedades mentales (la depresión y esquizofrenia); la influencia de productos del sistema inmunológico sobre el SNC, incluyendo las conductas inmunológicamente inducidas y la alteración por la intervención psicológica y el ejercicio de la inmunidad y el curso de las enfermedades relacionadas inmunológicamente.

Con respecto a la evidencia directa de la *modulación neural de inmunidad* (12), el primer trabajo sobre el hipotálamo fue mencionado. Las neuronas del hipotálamo disparan espacialmente y de manera secuencial después de la administración del antígeno, y el eje HPA se activa por el antígeno y por citokinas pro-inflamatorias en un estado semejante al stress. Los órganos inmunes, incluso el timo, el bazo y la médula del hueso, reciben la inervación simpática con sinapsis de las uniones entre las terminales nerviosas y los inmunocitos. La inmunidad es regulada cerebrocortical y lateralmente de forma específica en la corteza cerebral izquierda, con la influencia de la maduración y función de células T.

Los factores emocionales en el inicio y curso de la enfermedades autoinmunes incluyen las demandas de rasgo/adaptación y estado, que predisponen factores como tensión e inseguridad, timidez, dificultad para expresar sentimientos, personalidades tipo “mártir” y de características masoquistas, y sensibilidad para enojarse con otros. Los factores del estado psicológico incluyen pérdidas/duelos y depresión y factores circunstanciales como la pérdida de modos previamente

exitosos de adaptación (13). La negatividad afectiva, el fracaso, la inhabilidad, la incapacidad y la pobre respuesta al tratamiento médico, particularmente en la artritis reumatoidea. Con respecto a las *alergias*, un área menos estudiada que el estrés, la ansiedad y la depresión, están relacionadas con un descenso de las células T y de inmediato las células B, con hipersensibilidades, dermatitis y asma (14,15 y 16). Hay bibliografía algo polémica que sugiere que la *hipnosis* puede alterar de inmediato y puede retrasar la hipersensibilidad (17).

La psiconeuroinmunología del cáncer es un área de creciente estudio (18). La antigenicidad de los neoplasmas varía y, así, la habilidad del sistema inmunológico de resistirse a los cánceres específicos. Las inmunoterapias están ganando atención, particularmente para el tratamiento de melanomas, linfomas y cáncer de mamas. Las “toxinas de Cooley” que tenían poca eficacia antes del advenimiento de la quimioterapia, son ahora conocidas como poderosos estimulantes inmunes. La célula NK “Natural Killer”, diferente a la B, y al linfocito T, tiene actividad citotóxica que no es específica y no tiene histocompatibilidad, y además no tiene un lugar restringido (HLA). Muchos estudios experimentales y clínicos en el humano y en animales han mostrado que este tipo celular puede ser sensible e influenciado en número y actividad por factores estresores y psicosociales. La célula NK puede jugar un rol en la vigilancia contra las células neoplásicas recientemente surgidas, pero es claramente conocido que puede tener un importante rol en la prevención de metástasis en la extensión del cáncer. El estrés aumenta la extensión de metástasis en carcinoma mamario en ratas por vía de la supresión de la citotoxicidad de las células NK (18).

La Psicooncología, es un tema que será tratado en un apartado en este trabajo que se preocupa por la calidad así como la duración de vida de los pacientes con cáncer. La psiconeuroinmunología sugiere que estos dos se unen. A la fecha, solo un estudio de intervención psicoterapéutica incluyó la inmunología como variables en los resultados clínicos, de Fawzy y colegas (19). Cuando comparó los controles, los pacientes con melanoma maligno bajo la estructura de un grupo

psiquiátrico durante seis meses mostraron menos dolor y mayor estimulación de células NK. Los pacientes intervenidos mostraron menos recurrencia y una supervivencia o sobrevida mayor a seis años.

La psiconeuroinmunología, el estrés y la infección, que son temas viejos de observación y de trabajos experimentales, son ahora el enfoque de investigación rigurosa (20). Hay una gran variedad de virus *intranasales* que desarrollaron evidencia de anticuerpo e infección como una forma de dosis-respuesta a los aumentos en el grado de tensión psicológica recibida (21). Hay mucha confirmación en trabajos iniciales sobre los efectos de estrés en las infecciones viral, y bacterial (incluso micobacterial) en experimentos con animales.

Las hormonas que responden al estrés, incluyendo pero no limitado a la adrenalina, a corticoesteroides y a catecolaminas, tienen una miríada de efectos de varios aspectos de la respuesta inmune en ambos sentidos de regulación (22). Frecuentemente estas hormonas afectan la inmunidad en un solo sentido (una “U invertida”) de forma supresiva, en valores anormales altos o bajos. El eje HPA, como fue mencionado, se activa inmunológicamente así como por eventos psicológicos, es immuno-regulador , y suelta ambos factores, corticotrofina (CRF) y la hormona adrenocorticotrofa (ACTH) y tiene efectos directos en la inmunidad además de aquellas vías de inducción de descarga de cortisol. La hormona de crecimiento aumenta las funciones de las células T y NK en animales viejos. *La prolactina* se opone a la supresión inmune por inducción de glucocorticoides. *Las hormonas gonadales* afectan la inmunidad. La actividad de la célula NK es más alta en la fase luteal del ciclo menstrual (dato que debe tenerse en cuenta en la programación de cirugías de cáncer en mujeres pre-menopáusicas). La inmunidad celular está deprimida durante el embarazo. *Las hormonas tiroideas* pueden estimular la actividad de NK, afectan el desarrollo celular T, y modulan los efectos de las citoquinas en las células inmunes (23). *Los neuropéptidos*, que responden sensiblemente al estrés (24), tienen múltiples efectos inmunológicos (25), e incluso se les ha llamado “conductores de la orquesta inmunológica”. Las

beta-endorfinas son un estimulante de la actividad de células NK. *La sustancia P*, co-versión con la norepinefrina en las terminaciones nerviosas simpáticas puede ser particularmente importante en la inmunidad local (y sobre las influencias psicológicas). Péptidos vasoactivos intestinales (PVI) modulan la producción de inmunoglobulinas. Los *neurotransmisores* simpáticos (también una hormona) la *norepinefrina* moviliza las células NK en la circulación y probablemente es responsable de su aumento durante una situación de estrés. Las catecolaminas cerebrales y las endolaminas (por ejemplo serotonina) se liberan por la activación inmune y las citoquinas en procesos inflamatorios como la interleukina-1 (IL-1), que, a su vez, probablemente es un neuroinmunomodulador de influencia (23).

El estrés experimental y la inmunidad en animales, ya mencionados en los primeros estudios, son ahora el tema de investigación en una muy extensa bibliografía (27). Tipo, duración, intensidad, tiempo cronometrado (respecto de la administración del antígeno) y los controles, son todos temas relevantes del impacto inmunológico. En los primates, el apoyo social es un modificador de los efectos de estrés (28). La respuesta ante el agente agresor, por ejemplo una postura de derrota, puede ser crítica al resultado inmunológico.

El estrés experimental agudo en humanos (semejante a las reacciones de lucha/huída), así como la aritmética mental, generalmente resulta en un incremento de la “primera línea de defensa” inmunitaria, como el número de células NK y su actividad, y tales efectos tienen correlación psicofisiológica (29).

El estrés en la vida humana y naturalmente en casos exhaustivos de evaluación y cuidados crónicos, como en el caso de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, afecta adversamente una serie de medidas inmunológicas (30). Estas incluyen: la función de células T, la actividad de células NK, la respuesta del anticuerpo a la inmunización, la función de los macrófagos, la activación de virus latentes como el herpes simple (controlado por inmunidad celular no humoral). Tales efectos han sido demostrados, por su implicancia en la salud. El apoyo

social puede mejorar los efectos del estrés. Los desastres naturales pueden haber prolongado los efectos sobre la inmunidad (31).

El ejercicio puede afectar la inmunidad positivamente o negativamente (32). El ejercicio aeróbico intenso aumenta temporalmente la cantidad de células NK y su actividad. Concluido el entrenamiento sin adecuados períodos de descanso y recuperación, pueden disminuir las funciones de células NK y T y aumentar la incidencia de enfermedades infecciosas. Varios estudios han demostrado una asociación entre la inactividad física y el riesgo de cáncer de colon, experimentos en animales con tumores tienden a demostrar que hacer ejercicio reduce la carga del tumor. Incluso el ejercicio moderado en personas mayores muy frágiles puede reducir las funciones de ambas células NK y T; contrariamente, los efectos de ejercicios moderados, incrementan la resistencia a enfermedades infecciosas, en normales. El ejercicio y la alimentación controlada aumenta la esperanza de vida, según lo demostrado en estudios con ratas. La combinación de ejercicio y la restricción de comidas severa encontrada en pacientes con *anorexia nerviosa* lleva (como en los animales experimentales) a la inmunosupresión.

Las drogas de abuso, particularmente el alcohol, tienen efectos adversos sobre varios aspectos de la inmunidad y la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas (33 y 34). La exposición fetal al alcohol puede afectar permanentemente las respuestas endócrinas y las respuestas inmunes. El alcohol inhibe la producción de las citoquinas, reduce la actividad de la célula NK y suprime células de inmunidad tipo B y T. Los alcohólicos son propensos a contraer infecciones. Aunque los seronegativos VIH, adictos a la heroína generalmente demuestran reducción de las funciones inmunes, personas tratadas con metadona en un estado de tolerancia firme tienen inmunidad normal. *La marihuana* suprime la producción de interferón alfa y beta y la actividad citolítica de los macrófagos. Otras drogas *psicoactivas* tienen frecuentemente efectos inmunes. Las benzodiazopinas antagonizan la supresión inducida por la CRF de la actividad de

células NK, así como también modifican los efectos del estrés sobre la inmunidad (35).

Diferencias individuales en el comportamiento, estilos de afrontamiento, rasgos psicológicos pueden acompañar las diferentes características inmunológicas. Ratones hembras con comportamiento de lucha espontáneo mostraron resistencia inmunológica mayor a la inducción de virus tumorales (36). Un estilo de explicación pesimista correlacionó con bajas medidas/recuento de células mediadoras de inmunidad (37).

El tema de anormalidades inmunológicas que ocurren junto con las enfermedades mentales necesita ser dividido entre aquellas asociadas con la depresión (desórdenes afectivos) y con la esquizofrenia, un área mas embrollada para investigar. Dado que el sistema nervioso central y el sistema inmunológico están íntimamente ligados, como está siendo completamente elucidado por la psiconeuroinmunología, esto podría demostrar que una perturbación en un sistema podría ser reflejada en el otro. Ambos podrían tener implicaciones para la salud física, implicando en conjunto la salud mental y la salud física. Sin embargo, la contribución de procesos inmunológicos a las enfermedades de etiología mental es altamente problemática, diferente a algunos desórdenes neurológicos, particularmente la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune.

Se han documentado bien, decrementos importantes en las funciones inmunológicas en la depresión, particularmente en el desorden depresivo mayor (38). En casos de estados depresivos mayores, las funciones de la células T declinan de una forma edad-dependiente. Así, personas jóvenes (20 a 30 años de edad) con un puntaje elevado significativamente en pruebas psicológicas de depresión no tuvieron déficit en el funcionamiento de células T. Considerando que sería probable que una persona mayor con el mismo puntaje de depresión podría sufrir clínicamente un declive signficante. La intensidad y duración de los síntomas depresivos son relevantes. En contraste, la depresión-asociada a la

disminución en la citotoxicidad de células NK es edad-independiente. La activación de virus latentes ocurre en la depresión. Es notable que la depresión está asociada no solamente con la inmunosupresión, sino con señales de activación inmune (tales como la célula linfocito, los marcadores de activación de superficie celulares como HLA-DR). La depresión incluso ha sido referida como una “enfermedad inflamatoria”. Un tratamiento efectivo de la depresión es acompañado de un retorno gradual a las funciones normales de inmunidad. (*Drogas antidepresivas tricíclicas* son llamadas inmunosupresoras *in vitro*, mientras que *el litio* podría tener algunas propiedades de inmunoestimulación).

Está más allá del alcance de esta sección ordenar todas las anormalidades inmunológicas que se han encontrado en algunos pacientes con esquizofrenia, las suposiciones particularmente antiguas que la esquizofrenia llevaba consigo, de que podría ser una enfermedad autoinmunológica (39). Han existido varios argumentos, principalmente basados en evidencias epidemiológicas, sobre que la esquizofrenia es viral o post-viral en su etiología (40). Una variedad de anormalidades de diferentes niveles de tipos de inmunoglobulinas en suero y en líquido cefalorraquídeo, se ha informado incoherentemente en relación con la esquizofrenia. Aparece que en los controles normales a familiares de pacientes, hay una incidencia más alta de anticuerpos, incluso del factor reumatoide (anti-IgG) y factor antinuclear, en la esquizofrenia. Mucho más polémico ha sido el concepto de esquizofrenia como un concepto de auto-inmunidad basada en numerosos y considerables informes de anticuerpos anti-cerebrales (normalmente heterologados) de la serología de pacientes con esquizofrenia; estos estudios fueron iniciados por Fessel y particularmente promocionados por Heath, cuya propuesta de replicar síntomas de esquizofrenia por la administración de inyecciones de inmunoglobulinas de pacientes en los monos y humanos, nunca fue reproducida. Una teoría autoinmune de la esquizofrenia residual atrajo interés a causa de evidencias en otras enfermedades autoinmunes que tienen predisposición genética y psicológica como factores exacerbados. El trabajo más reciente ha sugerido la inmunopatología de receptores de neurotransmisores,

ambos serotoninérgicos y dopaminérgicos. (Anticuerpos pueden actuar como bloqueantes o estimulantes de receptores de neurotransmisores, como en los casos de miastenia gravis y la enfermedad de Grave respectivamente. Se ha postulado que un anticuerpo podría actuar como un agonista de la dopamina en la esquizofrenia). Se han encontrado anomalías en la producción de citoquinas, particularmente en las IL-2. Una temprana observación de Hirata-Hibi de anomalías morfológicas en linfocitos de muchos pacientes con esquizofrenia (particularmente aquellos con síntomas “negativos”) y algunos de los miembros de su familia, se sustenta en reiterados estudios. La célula probablemente es una célula T activada. Muchos, variados y generalmente incoherentes resultados, posiblemente reflejo de subtipos de esquizofrenia, son de casi imposible interpretación. La hipótesis de una perturbación neurofisiológica – inmunológica unidas muestra ser la más conservadora.

El sistema inmunológico afecta al cerebro y la conducta, especialmente la vía de la inmunidad mediada por citoquinas sobre el sistema nervioso central (SNC) (41). Aunque las citoquinas son moléculas relativamente grandes, algunas, particularmente la interleukina- 1, pueden cruzar la barrera hematoencefálica vía transporte – activo. La IL-1 también es producida en el cerebro, no sólo por la microglía que son los macrófagos SNC-residentes sino también por los astrositos. La IL-1 periférica puede afectar al cerebro, incluyendo su producción de citoquinas, vía el estímulo de fibras aferentes del nervio vago. Hay receptores de citoquinas en el cerebro, incluyendo para IL-1, IL-8 e interferón, ambos en las células gliales y neuronas. Las citoquinas juegan un papel en el desarrollo y regeneración de los oligodendrocitos en la producción de mielina. Las citoquinas del cerebro juegan un rol efector en los mecanismos inmunes, regulados por el cerebro, e incluso un papel en la infección e inflamación del cerebro. Las citoquinas son pertinentes a la progresión de esclerosis múltiple, gliomas y demencias asociadas al HIV, lesiones en el cerebro, y probablemente en la enfermedad de Alzheimer. La citoquina pro-inflamatoria, particularmente la IL-1, y el factor de necrosis tumoral (TNF) son responsables de inducir fiebre, sueño,

anorexia y fatiga durante la enfermedad. El comportamiento de la enfermedad es adaptativo. Los microbios crecen menos a altas temperaturas en el cuerpo, debido también a la inmunoestimulación. La producción de IL-1 es facilitada por el reposo. El bajo contenido de glucosa en sangre 'mata de hambre' a las bacterias. La fatiga permite conservar energía como modo de combatir a la infección. No 'escuchar al cuerpo' e ignorar los mensajes sensorios que son inducidos inmunológicamente y no modificar el comportamiento apropiadamente para la enfermedad, puede afectar adversamente el curso de una infección. Hay alguna evidencia de que el síndrome de fatiga crónica (SFC), que puede ocurrir mientras se está cursando una infección viral, agotamiento físico, o estrés psicológico y que puede acompañarse por depresión, está relacionado con la señalización inapropiada de las citoquinas como si hubiera infección, y elevados niveles de IL-1, según se ha informado (42). A diferencia de la depresión que es normalmente asociada con elevados niveles de cortisol, el síndrome de fatiga crónica es asociado con niveles bajos de cortisol. Las evidencias de inmunosupresión y activación ocurren en ambos, en el SFC y en la depresión. La IL-1 puede producir ambos defectos cognitivos y disminuir la sensibilidad al dolor en animales. Los defectos cognitivos, mialgias y dolores de cabeza son los síntomas frecuentes del síndrome de fatiga crónica (SFC). El *uso terapéutico de citoquinas*, particularmente interferón, puede producir *síntomas psiquiátricos*; psicopatías y estados de ánimo afectivos o ansiosos.

Los eslabones entre el cerebro y la conducta y entre la psiquiatría y la medicina están bien demostrados por la investigación sustancial en la influencia de factores psicosociales en el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (43). El sostener el estado de ánimo depresivo, las esperanzas negativas, especialmente cuando es complicado por el desamparo, es asociado al declive más rápido de CD4, más células T helper y un aumento en otros marcadores de progresión (como la activación del marcador b-2 microglobulina), así como la imposibilidad de reconocimiento de la orientación sexual. El hacer frente pasivamente, incluso

denegando, como 'esconder en el armario' o 'barrer bajo la alfombra', es inversamente relacionado a largo plazo al conteo celular de CD4. Los sobrevivientes con SIDA clínicamente detectados y aquellos que permanecen asintomáticos por períodos prolongados de tiempo, en el análisis de CD4 aparecen con bajos valores de CD4, muestran que tienen más capacidad para hacer frente a la enfermedad, encontrar nuevos significados como resultado de la enfermedad, relativamente no se apenan y son emocionalmente expresivos y asertivos. Como se ha dicho, la demencia asociada al HIV que es reversible en las fases tempranas, parece estar relacionada estrechamente con la acción de las citoquinas en procesos inflamatorios, particularmente TNF, en las neuronas. Los *síntomas psiquiátricos*, además de los defectos cognitivos, probablemente también la inducción de citoquinas, ocurran junto con la infección de HIV (principalmente de microglia) del cerebro incluyendo la apatía, el alejamiento, la psicosis y el comportamiento regresivo.

Hacia los Nuevos Modelos de Salud y Enfermedad

La salud puede ser vista como la capacidad del organismo de regular su propio comportamiento y fisiología y producir la respuesta coordinada ante el desafío de los cambios. Los dos sistemas interactúan con el ambiente, el sistema nervioso central y el sistema inmunológico comunicados entre sí y, como se ha expresado, pueden ser pensados como un solo sistema integrado para la adaptación y defensa. La Psiconeuroinmunología está disolviendo los dualismos mente-cuerpo, cuerpo-ambiente e individuo-población. Teniendo en cuenta que el estado del cuerpo para la medicina está correlacionado con los pensamientos experimentados individualmente en el cuerpo, el filósofo David Levin y este autor coinciden en que los pacientes experimentan en su cuerpo, ellos mismos, nuevas formas de expresión, nuevos caminos (44). El conocimiento somático es semejante a la visión psicológica, y cada uno tiene un rol en el mantenimiento de la salud física y mental. Los pacientes pueden comprender que el cuerpo que él o ella presentan para el tratamiento, es un cuerpo integrado mental/somático, de

experiencia significativa, y es influenciado por su propia sensibilidad. La psiconeuroinmunología (PNI) no sólo debe ayudar a entender la patofisiología y la psicofisiología de la enfermedad en el sentido de más de un sistema de orientación teórica, sino que debe valorar también la relación médico – paciente y el propio rol del paciente en la superación de la enfermedad y mantenimiento de la salud. Así, la psiconeuroinmunología provee una base científica para la práctica de la medicina humanística.

REFERENCIAS

1. Solomon, G.F. *Immune & Nervous System Interactions*. Malibu: Fund for Psychoneuroimmunology, 1998.
2. Ader, R.A., Felten, D.L., and Cohen, N. eds. *Psychoneuroimmunology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1991.
3. Day, G. (1951) The psychosomatic approach to pulmonary tuberculosis. *Lancet*. **May 12**, 1025-1028.
4. Solomon, G.F. and Moos, R.H. (1964) Emotions, immunity, and disease: a speculative theoretical integration. *Archives of General Psychiatry* **11**:657-674.
5. Solomon, G.F. and Moos, R.H. (1965) The relationship of personality to the presence of rheumatoid factor in asymptomatic relatives of patients with rheumatoid arthritis. *Psychosomatic Medicine* **27**; 350-360.
6. Fessel, W.J. and Solomon, G.F. (1960) Psychosis and systemic lupus erythematosus: a review of the literature and case reports. *California Medicine* **92**; 266-270.
7. Fox, B.H. and Newberry, B.H., ed. *Impact of Psychoendocrine System in Cancer and Immunity*. Lewiston, C.J. Hogrefe, 1984.
8. Cooper, C.L. and Watson, M. *Cancer and Stress. Psychological, Biological, and Coping Studies*. Chichester: John Wiley and Sons, 1991.
9. Locke, S., Ader, R., Besedovsky, H., Hall, N., Solomon, G., and Strom, T. *Foundations of Psychoneuroimmunology*. New York: Aldine, 1985.
10. Ader, R. and Cohen, N. (1982) *Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus*. *Psychosomatic Medicine* **44**, 127.

11. Blalock, J.D. (1984) *The immune system as a sensory organ*. *Journal of Immunology* **132**, 1070-1077.
12. Guillemin, R., Cohn, M., and Melnechuk, T. ed. *Neural Modulation of Immunity*. New York: Raven Press, 1985.
13. Solomon, G.F. (1981). Emotional and personality factors in the onset and course of autoimmune disease, particularly rheumatoid arthritis. In *Psychoneuroimmunology* (1st edn.) (ed. R.A. Ader, D.L. Felten, and N. Cohen), pp. 159-182. Academic Press, San Diego.
14. Paciante, C.M., Carpihiello, B., Rudas, N., Pilodu, G, and Del Giacco, G.S. (1997). Anxious symptoms influence delayed-type hypersensitivity skin test in subjects devoid of any psychiatric morbidity. *International Journal of Neuroscience* **79**, 275-283.
15. Gil, K.G., Keefe, F.J., Sampson, H.A., McCaskill, C.C., Rodin, J., and Crisson, J.E. (1987). The relation of stress and family environment to atopic dermatitis symptoms in children. *Journal of Psychosomatic Research* **31**, 673-684.
16. Djuric, V.J., Overstreet, D.H., Bienenstock, J. And Perdue, M.H. (1995) Immediate hypersensitivity in the Flinders rat: evidence for a possible link between susceptibility to allergies and depression. *Brain, Behavior, and Immunity* **9**, 196-206.
17. Zochariae, R., Bjerring, P. And Arendt-Nielsen, L. (1989). Modulation of Type I immediate and Type IV delayed immunoreactivity using direct suggestion and guided imagery during hypnosis. *Allergy* **44**, 537-542.
18. Lewis, C.E., O'Sullivan, C. and Barraclough, J., ed. *The Psychoneuroimmunology of Cancer*. Oxford: Oxford University Press, 1994.
18. Ben-Eliyahu, S., Yirmiya, R., Liebeskind, J.D., Taylor, A.N. and Gale, R.P. (1991). Stress increases metastatic spread of mammary tumor in rats: evidence for modulation by the immune system. *Brain, Behavior, and Immunity* **5**, 193-205. 1991.
19. Fawzy, F.I. et al. (1993) Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Archives of General Psychiatry* **50**, 681-689.
20. Friedman, H., Kein, T.W., and Friedman, A.L., ed. *Psychoneuroimmunology, Stress and Infection*. Boca Raton: CRC Press, 1996.

21. Cohen, S., Tyrell, D.A.J., and Smith, A.P. (1991). Psychological stress and susceptibility to the common cold. *New England Journal of Medicine* **325**, 606-612.
 22. Buckingham, J.C., Gillies, G.E., and Cowell, A.M., ed. *Stress, Stress Hormones and the Immune System*. Chichester: John Wiley & Sons, 1997.
 23. Marsh, J.A. and Kendall, M.D. ed. *The Physiology of Immunity*. Boca Raton: CRC Press, 1996.
- Taché, Y., Morley, J.E., and Brown, M.R., ed. *Neuropeptides and Stress*. New York: Springer-Verlag, 1989.
- O'Dorisio, M.S. and Panerai, A., ed. *Neuropeptides and Immunoepptides: Messengers in a Neuroimmune Axis*. New York: Annals of the New York Academy of Sciences, Volume 594, 1989.
- Morley, J.E., Kay, N.E. and Solomon, G.F. (1987) Neuropeptides: conductors of the immune orchestra. *Life Sciences* **41**, 526-544.
- Koolhas, J.M. and Bohus, B. Animal models of stress and immunity. In *Stress, the Immune System and Psychiatry* (ed. B.E. Leonard and K. Miller) pp.69-83. Chichester: John Wiley & Sons, 1995.
- Coe, C.L., Rosenberg, L.T., Fischer, M., and Levine, S. (1987). Psychological factors capable of preventing the inhibition of the antibody response in separated infant monkeys. *Child Development* **58**, 1420-1428.
- Naliboff, B.D., et al. (1991) Psychological, psychophysiological, and immunological changes in young and old subjects during brief laboratory stress. *Psychosomatic Medicine* **53**, 121-132.
- Glaser, R. and Kiecolt-Glaser, J., ed. *Handbook of Human Stress and Immunity*. San Diego: Academic Press, 1994.
- Solomon, G.F., Segerstrom, S.G., Grohr, P., Kemeny, M., and Fahey, J. (1997). Shaking up immunity: psychological and immunologic changes following a natural disaster. *Psychosomatic Medicine* **59**, 114-127.
32. Hoffman-Goetz, L., ed. *Exercise and Immune Function* Boca Raton: CRC Press, 1996.
 33. Watson, R.R., ed. *Alcohol, Drugs of Abuse, and Immune Function*. Boca Raton: CRC Press, 1995.

34. Friedman, H., Klein, T.W., and Specter, S., ed. *Drugs of Abuse, Immunity, and Infections*. Boca Raton: CRC Press, 1996.
35. Irwin, M., Hauger, R., and Braitton, K. (1993). Benzodiazepines antagonize central corticotropin releasing hormone-induced suppression of natural killer cell activity. *Brain Research* **631**, 114-118.
36. Amkraut, A. and Solomon, G.F. (1972). Stress and murine sarcoma virus (Maloney)-induced tumors. *Cancer Research* **32**, 1428-1433.
37. Kamen-Siegel, L., Rodin, J., Seligman, M.E., and Dwyer, J. (1991). Explanatory style and cell-mediated immunity in elderly men and women. *Health Psychology* **90**, 229-235.
38. Miller, A.H. ed. *Depressive Disorders and Immunity*, Washington: American Psychiatric Press, 1989.
39. Henneberg, A.E., Kaschka, W.P., ed. *Immunological Alterations in Psychiatric Diseases*. Basel: Karger, 1995.
40. Kurstak, E., Lipowski, A.J., and Morozov, P.V., ed. *Viruses, Immunity, and Mental Disorders*. New York: Plenum, 1987.
41. Ransohoff, R.M. and Benevise, E.N., ed. *Cytokines and the CNS*. Boca Raton: CRC Press, 1996.
42. Goodnick, P.J. and Klimas, N.G., ed. *Chronic Fatigue and Related Immune Deficiency Syndromes*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1993.
43. Nott, K. and Vedhara K., ed. *Psychosocial and Biomedical Interactions in HIV Infections*. Chur (Switzerland): Harwood Academic Publishers, in press (1999).
44. Levin, D.M. and Solomon, G.F. (1990). The discursive formation of the body in the history of medicine. *Journal of Medicine and Philosophy* **15**, 515-537.

¹ Los Drs. George F. Solomon y Mario E. Martinez le agradecen a Claudia Simonetti su competente colaboración en la traducción de este trabajo al español.