



6.1.4 Psiconeuroinmunoendocrinología

Revisión para Introducción a la Salud Mental



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

ASIGNATURA: INTRODUCCIÓN A LA SALUD MENTAL

Realizó: Med. Esp. Joaquín Ricardo Gutiérrez Soriano

FEBRERO, 2021

Psiconeuroinmunoendocrinología: revisión para Introducción a la Salud Mental.

Gutiérrez Soriano, Joaquín Ricardo*

*Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, UNAM.

2021

Introducción

Haciendo un recuento de lo que hemos visto en la asignatura Introducción a la Salud Mental, podemos apreciar que en el contexto de la labor del médico con el paciente existen una diversidad de elementos que están en constante movimiento y que influyen sobre la relación entre ambos, el establecimiento del manejo y apego a éste, así como la progresión y/o resolución de la enfermedad. Los aspectos biológicos de la salud-enfermedad no son ajenos a los fenómenos psicológicos y ambientales, la cultura, la historia de vida de la persona, su personalidad (y lo que ésta implica), la economía, la presencia de un medio favorecedor o perjudicial, la exposición a la violencia, las sustancias de abuso, las interacciones en las redes sociales sean físicas o virtuales, así como de la sexualidad y sus múltiples expresiones.

Si recordamos la teoría general de sistemas desde el punto de vista que expuso Karl Ludwig von Bertalanffy, somos un sistema que interactúa con otros sistemas, formando así un sistema más amplio, por lo tanto, formamos un subsistema de un sistema mayor. Nuestra totalidad no solo es el conjunto de nuestras partes, existe un objetivo para los subsistemas que nos forman y que es común al objetivo de nuestro sistema corporal; sin embargo, tenemos una individualidad que nos permite poseer características propias.

Es así como el proceso de salud y enfermedad tiene características comunes en los individuos, también tiene características individuales. Uno de los grandes avances de la medicina ha sido la subespecialización, contando con conocimientos precisos de regiones del cuerpo, pero olvidando que esas partes forman un todo, una persona. Además, que los subsistemas que conforman a ese individuo están en una interacción dinámica, la cual favorece su funcionamiento, su

reparación y capacidad homeostática pero que, por otro lado, pueden favorecer el desarrollo de un estado patológico, impactar sobre una condición de enfermedad previamente establecida o producir nuevas condiciones de enfermedad.

Por tal motivo, a pesar de las oportunidades que tienen en la actualidad los médicos –generales, especialistas y subespecialistas– para conocer a gran detalle los subsistemas o los órganos individuales de las personas a las que atienden, es imprescindible practicar una medicina integrativa que pueda ayudarles, tanto a él mismo como a su paciente a quien se le deberá de educar sobre su enfermedad o condición actual. En este sentido, es necesario conocer “el cómo” de fenómenos que suceden en cierta región del cuerpo (p. Ej. los intestinos), los cuales pueden tener un impacto sobre la actividad neuronal y hasta producir o empeorar problemas de salud mental (p. Ej. depresión). De la misma forma, cómo una exposición a situaciones estresantes que generan una sobrecarga alostática (p. Ej. el estrés postraumático), conllevan a modificaciones endocrinas e inmunológicas que pueden modificar la fisiología en otros órganos y que empeoren enfermedades previamente establecidas (p. Ej. un pobre control de las crisis en personas con asma) o ser un factor asociado al desarrollo de enfermedades (como la enfermedad inflamatoria intestinal).

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es que el alumno pueda conocer los sistemas que integran el estudio de la psiconeuroinmunoendocrinología, identificando las bases de sus interacciones y las condiciones de salud-enfermedad en las que claramente podemos visualizar su expresión.

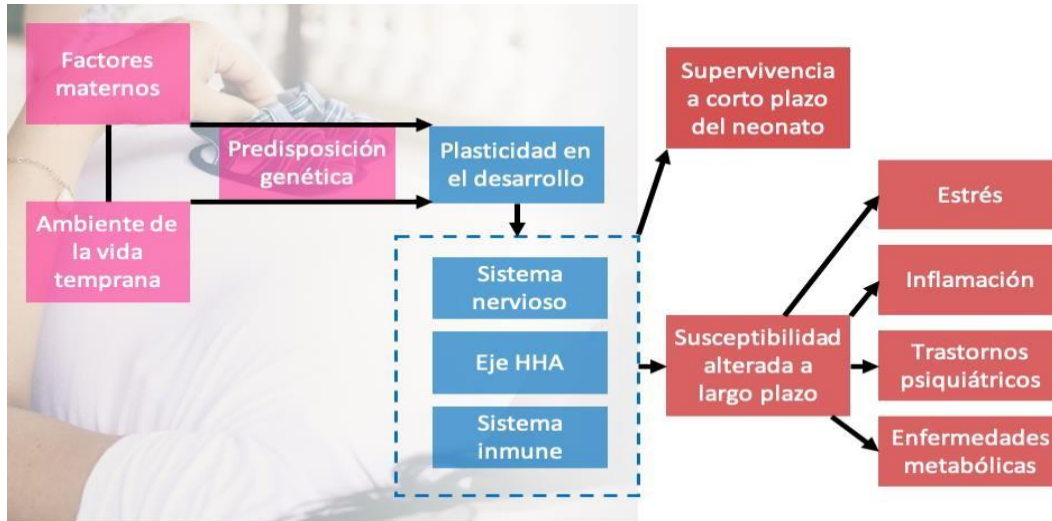
Psiconeuroinmunoendocrinología

La psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE), fue descrita por primera vez en 1936 y se ha posicionado como una rama de las ciencias médicas que se encarga de explorar y analizar las conexiones existentes entre los sistemas neurológico, endocrino e inmunológico desde sus componentes anatómo-fisiológicos, así como las alteraciones fisiopatológicas que subyacen a las enfermedades y trastornos que afectan al individuo (González-Díaz et al., 2017). Además, toma en cuenta el rol de los fenómenos psicológicos sobre el estado de salud-enfermedad asociados con la psicogénesis de los síntomas corporales y la capacidad de resiliencia, identificando los factores de riesgo y protección (internos y externos) a lo largo del desarrollo y sus periodos críticos.

“El objetivo de la psiconeuroinmunoendocrinología es aplicar los conocimientos médicos al tratamiento de diferentes patologías alérgicas, inmunes, autoinmunes, reumáticas, neoplásicas, endocrinas, cardiovasculares, psiquiátricas, dentales, etc. Los factores epigenéticos y las tensiones principales de diferentes tipos de estímulos que actúan a través de distintas vías y neurotransmisores están muy involucrados en la alteración del eje psiconeuroinmunoendocrino, lo que resulta en la aparición de la enfermedad” (González-Díaz et al., 2017)

Cabe señalar que la *programación multidireccional* de los sistemas inmunológico, endocrinológico y del nervioso central podrían ocurrir en los momentos más plásticos de la vida, los periodos del desarrollo más tempranos (preconcepcional, gestacional, nacimiento, infancia y adolescencia), en donde los factores de riesgo heredados interactúan potentemente con las interferencias medioambientales y psicológicas que contribuyen a la aparición y el curso de la enfermedad a través de la vida. (Fig. 1)

Figura 1. Representación esquemática del impacto de los factores del entorno materno y de la vida temprana que alteran el desarrollo neuroendocrino.



Eje HHA: Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.

Traducido y modificado de: Shanks & Lightman (2001).

Sin embargo, los procesos psiconeuroinmunoendocrinológicos ocurren a lo largo de la vida (Lesnikov et al., 2013). Cabe señalar que en los periodos más tardíos (climaterio y vejez), se presenta nuevamente un claro impacto de la expresión genética sobre los fenómenos ambientales que vuelve a ser casi tan relevante como en los primeros años de vida. (Briley & Tucker-Drob, 2014)

Desglosando los sistemas implicados en la PNIE, identificamos que, en el sistema nervioso central, el hipotálamo (una estructura perteneciente al diencefalo), es un centro de control clave. En éste se localizan núcleos de regulación neurológica y endocrinológica, coordinando especialmente las respuestas de estrés dependientes de cortisol, así mismo, sus células responden a los factores proinflamatorios liberados por el sistema inmunológico (Soto-Tinoco et al., 2016).

Es así como la complejidad funcional del hipotálamo va más allá de las tareas que habitualmente son señaladas: control de la apetencia y la saciedad de alimentos y líquidos, la regulación hormonal, el sueño, la respuesta sexual, la agresividad y las emociones. En la cognición es

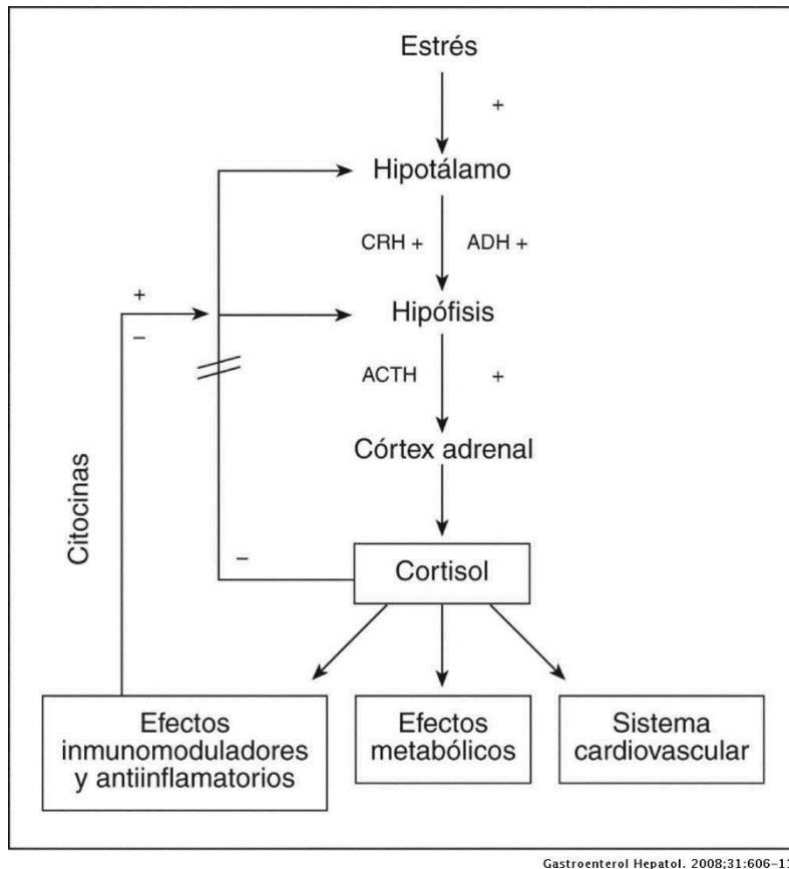
indispensable para la memoria de trabajo, la fijación de la memoria durante el sueño, en la cognición social está involucrado en el apego y las respuestas de filiación. Desde el estudio del comportamiento genera la apetencia que activa a las conductas de búsqueda en el circuito de recompensa, formando parte del mecanismo fisiopatológico de las adicciones, y es el principal coordinador de la respuesta de estrés crónico a través de la liberación y control de la cantidad de cortisol en el *eje hipotálamo-hipofisario-adrenal* (HHA). Regula las respuestas del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático), y está involucrado en la mediación de respuestas inmunológicas y el restablecimiento del sistema inmune (MacQueen & Bienenstock, 2006; Morris et al., 2016).

Se debe tener presente que al referirse al término *estrés*, De la Fuente, R. (1992), señala que cuando se ocupa en la medicina o en la psicología, éste hace referencia a:

“La interacción de fuerzas externas y otras propias del organismo que ha sido modificada por experiencias pasadas. La magnitud de la fuerza externa y la capacidad del organismo para tolerar los cambios que suscitan en él, determinan eventualmente el restablecimiento del equilibrio o bien su ruptura” (p. 28)

Nuestro cuerpo genera respuestas ante el estrés y dependiendo de su intensidad, se producirán mecanismos *homeostáticos* (en los sistemas “cerrados”) y *alostáticos* (para lograr adaptarse a los ambientes de grandes cambios), siendo que estos últimos podrán ir desde la *carga alostática* —en donde el organismo es capaz de restaurar el estado previo o adaptarse al estrés—, hasta la *sobrecarga alostática* — antesala de una desregulación sistémica y que puede conducir a un estado patológico— (Agorastos et al., 2019). (Fig. 2)

Figura 2. Eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal bajo estrés.



Tomado de: Fernández et al., 2008.

Por ejemplo, en el hipotálamo anterior/área preóptica, la cual se encarga de integrar la información proveniente de las neuronas termo sensitivas, como lo haría un termostato de una casa, al estar en un clima frío, inicia respuestas como tiritar, vasoconstricción, piloerección y secreción de la hormona liberadora de tiroides (TRH) para acelerar el metabolismo; al contrario, en los ambientes calurosos produce vasodilatación y sudoración (Becker & Wu, 2010).

Las infecciones y otras agresiones al organismo generan defensas inmunológicas innatas como la “respuesta de fase aguda” no específica que incluyen la fiebre. Posteriormente, los macrófagos y otras células de defensa liberan citocinas que amplían la respuesta inmune. La liberación de citocinas no específicas conlleva al aumento de la temperatura mediado por prostaglandinas cerebrales, además de anorexia, adiposidad, alteraciones conductuales y producción de proteínas

hepáticas de fase aguda. La fiebre que se presenta 1 a 2 días después de la cirugía se debe habitualmente al estrés y el trauma, pero después de ello puede ser secundaria a un proceso infeccioso de la herida (Becker & Wu, 2010).

Las personas que están expuestas a situaciones de estrés físico o psicológico (dolor, cansancio, miedo o cambios de temperatura) tendrán un incremento de la actividad en el eje HHA, éste es activado principalmente por las vías neuronales de entrada que viajan desde la amígdala hacia el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, así como las vías neuronales ascendentes de entrada monoaminérgicas, con la subsecuente secreción de factor liberador de corticotropina (CRF, por sus siglas en inglés de: corticotropin-releasing factor) (Nestler, E. J., y cols. 2002). El CRF estimulará a las células basófilas de la hipófisis anterior, las cuales secretarán hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH) al sistema porta hipofisiario (SPH). El SPH conducirá a la ACTH al torrente sanguíneo para que llegue a su blanco principal las glándulas suprarrenales (GSR) en donde estimulará la producción y secreción de glucocorticoides (cortisol y corticosterona).

El cortisol, es uno de los principales glucocorticoides liberados por las GSR, su secreción tiene un pico por las mañanas, la cual produce un aumento de la glucosa (contrarrestando la actividad de la insulina y activando la gluconeogénesis) para el periodo de vigilia. Por otro lado, está relacionado con el metabolismo de proteínas y lípidos, y suprime la acción del sistema inmunitario (Blair et al., 2017; Thau et al., 2020).

En condiciones normales, cuando los niveles de cortisol aumentan en la sangre, los receptores de éste en el hipotálamo y en la hipófisis anterior disminuyen la liberación de CRF y ACTH, lo cual conlleva a una disminución de los niveles de cortisol: este mecanismo se conoce como feedback negativo (Thau et al., 2020).

Existe una paradoja en las personas con antecedentes de estrés postraumático crónico, ya que los niveles de cortisol se encuentran bajos en las mediciones basales antes de un periodo de exposición a estrés y lo que se esperaría es que sus niveles fueran elevados. Sin embargo, como se ha visto en el tratamiento de enfermedades inflamatorias autoinmunes, es que el uso de glucocorticoides potentes disminuye los niveles de cortisol; por lo que podría tratarse de un círculo en el que los altos niveles de cortisol a largo plazo conllevan a su disminución (S. Moscoso, 2009; Kean et al., 2006), pero, bajo situaciones de estrés agudo, los niveles de cortisol

se elevan de manera intensa a diferencia de las personas que no han tenido estrés postraumático crónico ni disfunción del eje HHA. Lo cual se puede tratar de una respuesta que permite la activación del sistema inmunológico en las personas que tienen estrés postraumático crónico. (MacQueen & Bienenstock, 2006).

Por otro lado, el hipocampo (centro encargado de la memoria), contiene receptores para cortisol y es el segundo centro de control de los niveles de esta hormona en el cerebro, enviando vías neuronales de entrada al NPV del hipotálamo inhibiendo la secreción de CFR. En esta estructura, el cortisol cumple la función de poda neuronal, dicho proceso puede ser análogo al de cortar las ramas de un árbol —la neurona—, favoreciendo la conectividad dendrítica correctamente. Sin embargo, bajo estrés, estados de hipercortisolismo desencadenan una alteración a nivel del hipocampo, generando reducción de las espinas dendríticas, retracción de las dendritas, así como decremento de la neuritogénesis, que conduce a una desconexión neuronal y, a largo plazo, la muerte de las neuronas. Este proceso está asociado a los cambios a nivel del funcionamiento del hipocampo en los episodios depresivos, así como la disminución del volumen de esta estructura en personas con depresión crónica, lo cual aumenta la susceptibilidad del impacto sobre la memoria (Nemeroff, 2013; Nestler et al., 2002) e incrementa el riesgo de enfermedades neurodegenerativas como la demencia por enfermedad de Alzheimer.

Pero no solo el hipocampo se ve afectado por los altos niveles de cortisol de forma crónica, también se han detectado alteraciones a nivel de los circuitos entre el tálamo, los ganglios basales, el sistema límbico, la corteza cerebral y la amígdala. El daño a estas estructuras se ha asociado con cambios en el estado del ánimo, la velocidad para procesar la información, alteraciones en la cognición, entre otras fallas.

Otra estructura relevante del sistema PNIE es el nervio vago, que es primordial en la conexión con el exterior, especialmente en el eje cerebro-intestinal, el cual incluye: el cerebro, la médula espinal, el sistema nervioso autónomo (simpático, parasimpático y sistema nervioso entérico), y el eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (HPA). Este eje permite la conexión bidireccional entre el cerebro y el tracto gastrointestinal, y es responsable de monitorizar la homeostasis fisiológica y conectar las áreas emocionales y cognitivas del cerebro con funciones intestinales periféricas, tales como activación inmune, permeabilidad intestinal, reflejo entérico y señalización enteroendocrina. (Main & Minter, 2017; Breit et al., 2018; Khalil et al., 2019) Como se ha visto en estudios recientes, las variaciones del microbiota intestinal tienen una relación con estados

emocionales alterados y, el uso de prebióticos tiene un efecto terapéutico para los síntomas de ansiedad (Wang & Wang, 2016; Breit et al., 2018).

Acerca de la desregulación metabólica, ésta conduce a un número de enfermedades, incluyendo: diabetes mellitus (DM) (Singh et al., 2015), obesidad (Valdearcos et al., 2017), hipertensión, depresión, gota y artritis reumatoide (AR); estas enfermedades han sido asociadas con procesos inflamatorios crónicos (Chen et al., 2020).

Para finalizar, actualmente la pandemia por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), ha dado lugar a múltiples investigaciones debido a su mecanismo fisiopatológico complejo. Este virus, además de provocar enfermedad respiratoria en los humanos, tiene una capacidad de generar una afectación sistémica que incluye problemas neurológicos (proceso acelerado del daño neuronal en las enfermedades neurodegenerativas) y afecta a la salud mental (ansiedad, depresión y síntomas psicóticos). Los hallazgos han demostrado que el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de desencadenar cambios en el cerebro y el comportamiento, asociados con un proceso de daño directo, pero también con cambios en la respuesta endocrina e inmune en la periferia o en el sistema nervioso central que tienen la capacidad de deteriorar la salud mental. Por tal motivo, se han propuesto hipótesis relacionadas con las interacciones neuroendocrino-inmunológicas que pueden estar involucradas en los impactos negativos de la infección por SARS-CoV-2 y el aislamiento social en cuestiones psiquiátricas (Raony et al., 2020).

Referencias

- Agorastos, A., Pervanidou, P., Chrousos, G. P., & Baker, D. G. (2019). Developmental Trajectories of Early Life Stress and Trauma: A Narrative Review on Neurobiological Aspects Beyond Stress System Dysregulation. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00118>
- Becker, J. H., & Wu, S. C. (2010). Fever—An Update. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 100(4), 281–290. <https://doi.org/10.7547/1000281>
- Blair, J., Adaway, J., Keevil, B., & Ross, R. (2017). Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 24(3), 161–168. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000328>
- Breit, S., Kupferberg, A., Rogler, G., & Hasler, G. (2018). Vagus Nerve as Modulator of the Brain–Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00044>
- Briley, D. A., & Tucker-Drob, E. M. (2014). Genetic and environmental continuity in personality development: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 140(5), 1303–1331. <https://doi.org/10.1037/a0037091>
- Chen, J., Kong, W., & Zhong, J. (2020). Editorial: Cross Talk Between the Immune System and Metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00588>
- de la Fuente, R. (1992). *Psicología médica* (1ra Ed. Electrónica (2016)). Fondo de Cultura Económica. <https://www.fondodeculturaeconomica.com/Ficha/9786071644084/F>
- Fernández, J., Fernández-Balsells, M., Acevedo, J., & Arroyo, V. (2008). Insuficiencia suprarrenal relativa en la insuficiencia hepática aguda y crónica. *Gastroenterología y Hepatología*, 31(9), 606–611. <https://doi.org/10.1157/13128301>
- González-Díaz, S. N., Arias-Cruz, A., Elizondo-Villarreal, B., & Monge-Ortega, O. P. (2017). Psychoneuroimmunoendocrinology: Clinical implications. *The World Allergy Organization Journal*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0151-6>

- Kean, E. M., Kelsay, K., Wamboldt, F., & Wamboldt, M. Z. (2006). Posttraumatic stress in adolescents with asthma and their parents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(1), 78–86.
<https://doi.org/10.1097/01.chi.0000186400.67346.02>
- Khalil, M., Zhang, Z., & Engel, M. A. (2019). Neuro-Immune Networks in Gastrointestinal Disorders. *Visceral Medicine*, 35(1), 52–60.
<https://doi.org/10.1159/000496838>
- Lesnikov, V. A., Lesnikova, M. P., & Deeg, H. J. (2013). Neuroimmunomodulation and aging: A role for transferrin and the hypothalamus/thymus axis. *Current Aging Science*, 6(1), 21–28. <https://doi.org/10.2174/1874609811306010004>
- MacQueen, G. M., & Bienenstock, J. (2006). Stress and immune regulation. *Clinical & Experimental Allergy*, 36(8), 969–971. <https://doi.org/10.1111/j.13652222.2006.02538.x>
- Main, B. S., & Minter, M. R. (2017). Microbial Immuno-Communication in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 151.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00151>
- Morris, G., Berk, M., Galecki, P., Walder, K., & Maes, M. (2016). The Neuro-Immune Pathophysiology of Central and Peripheral Fatigue in Systemic Immunoinflammatory and Neuro-Immune Diseases. *Molecular Neurobiology*, 53(2), 1195–1219.
<https://doi.org/10.1007/s12035-015-9090-9>
- Nemeroff, C. B. (2013). Psychoneuroimmunoendocrinology: The Biological Basis of Mind–Body Physiology and Pathophysiology. *Depression and Anxiety*, 30(4), 285–287.
<https://doi.org/10.1002/da.22110>
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of Depression. *Neuron*, 34(1), 13–25.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00653-0)
- Raony, Í., de Figueiredo, C. S., Pandolfo, P., Giestal-de-Araujo, E., Oliveira-Silva Bomfim, P., & Savino, W. (2020). Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. *Frontiers in Immunology*, 11, 1170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01170>

- S. Moscoso, M. (2009). De la mente a la célula: Impacto del estrés en psiconeuroinmunoendocrinología. *Liberabit*, 15(2), 143–152. Recuperado en 08 de noviembre de 2020, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-48272009000200008&lng=es&tlng=es
- Shanks, N., & Lightman, S. L. (2001). The maternal-neonatal neuro-immune interface: Are there long-term implications for inflammatory or stress-related disease? *The Journal of Clinical Investigation*, 108(11), 1567–1573. <https://doi.org/10.1172/JCI14592>
- Singh, V. P., Khandelwal, B., & Sherpa, N. T. (2015). Psycho-neuro-endocrine-immune mechanisms of action of yoga in type II diabetes. *Ancient Science of Life*, 35(1), 12–17. <https://doi.org/10.4103/0257-7941.165623>
- Soto-Tinoco, E., Guerrero-Vargas, N. N., & Buijs, R. M. (2016). Interaction between the hypothalamus and the immune system. *Experimental Physiology*, 101(12), 1463– 1471. <https://doi.org/10.1113/EP085560>
- Thau, L., Gandhi, J., & Sharma, S. (2020). Physiology, Cortisol. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/>
- Valdearcos, M., Douglass, J. D., Robblee, M. M., Dorfman, M. D., Stifler, D. R., Bennett, M. L., Gerritse, I., Fasnacht, R., Barres, B. A., Thaler, J. P., & Koliwad, S. K. (2017). Microglial Inflammatory Signaling Orchestrates the Hypothalamic Immune Response to Dietary Excess and Mediates Obesity Susceptibility. *Cell Metabolism*, 26(1), 185-197.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.015>
- Wang, H.-X., & Wang, Y.-P. (2016). Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese Medical Journal*, 129(19), 2373–2380. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>