

EL DUELO Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Rafael Sirera Pérez¹, Pedro Tomás Sánchez Hernández² y Carlos Camps Herrero¹

¹Servicio de Oncología Médica.

²Unidad de Psicología Clínica.

Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

INTRODUCCIÓN

Hace más de 2000 años, que Galeno apuntó que “las mujeres melancólicas son más susceptibles a hinchazones en el pecho que las dominadas por el humor de la sangre” y que “los humores de la melancolía en exceso no sólo se observan en el melancólico sino en el cáncer”. Pero es solamente desde hace unos ochenta años que se conoce que los mediadores inmunológicos están implicados en el curso de enfermedades mentales.

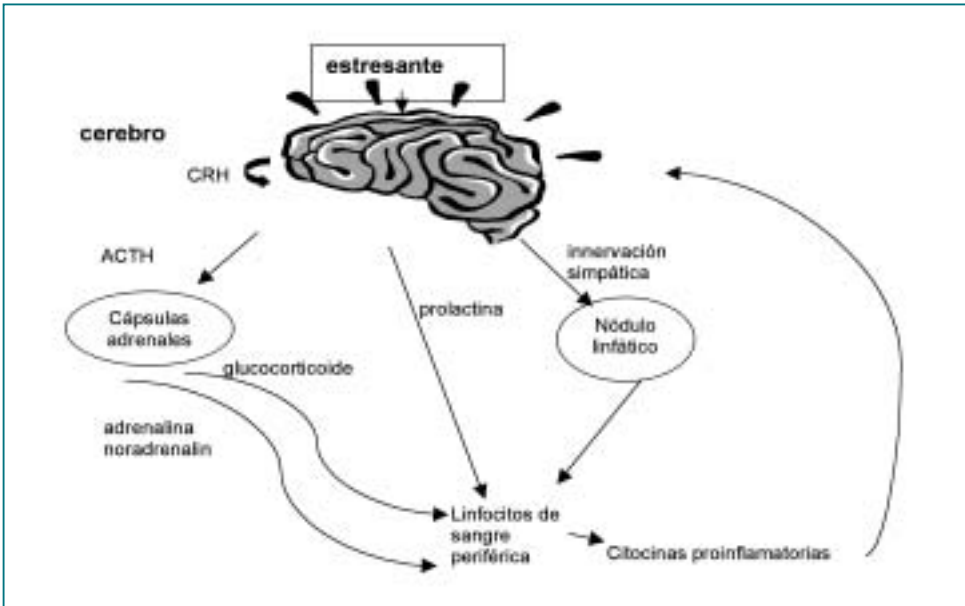
Sin embargo, los mecanismos concretos mediante los cuales los componentes del sistema inmunológico pueden interactuar con el sistema nervioso central se están empezando a elucidar. Si asumimos que los desórdenes del estado de ánimo tienen una base biológica, nuestro objetivo debe ser ahondar en el conocimiento fisiopatológico de estas bases de la enfermedad. Por ello, de forma intuitiva no es descabellado pensar que los mediadores inmunológicos pueden estar implicados en los desórdenes afectivos.

Entre los mecanismos que conducen a cambios en el estado de ánimo podemos incluir los procesos inflamatorios, la isquemia, la necrosis, la apoptosis, la hiperplasia, la displasia y la neoplasia, los desequilibrios nutricionales y como no, todo el background genético de cada individuo. De todos los procesos anteriormente citados, la inflamación es sin duda el más estudiado puesto que existen evidencias circunstanciales que relacionan el curso de la depresión con la enfermedad inflamatoria, como es la recurrencia en periodos intermitentes con importantes variaciones de duración e intensidad.

EL EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIO-ADRENAL

En diferentes trabajos con animales de experimentación se ha puesto en evidencia que en los animales enfermos se ponían en marcha mecanismos propios de la respuesta a la enfermedad como son la fiebre, aumento del sueño y alteraciones en la homeostasis sanguínea. A nivel hormonal se puede observar una activación del eje hipotálamo-pituitario y del sistema nervioso simpático. La modulación del sistema inmunológico por el SNC está mediada por una red compleja de señales entre el sistema nervioso central (SNC), el endocrino y el inmunológico (Figura 1).

Figura 1. Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

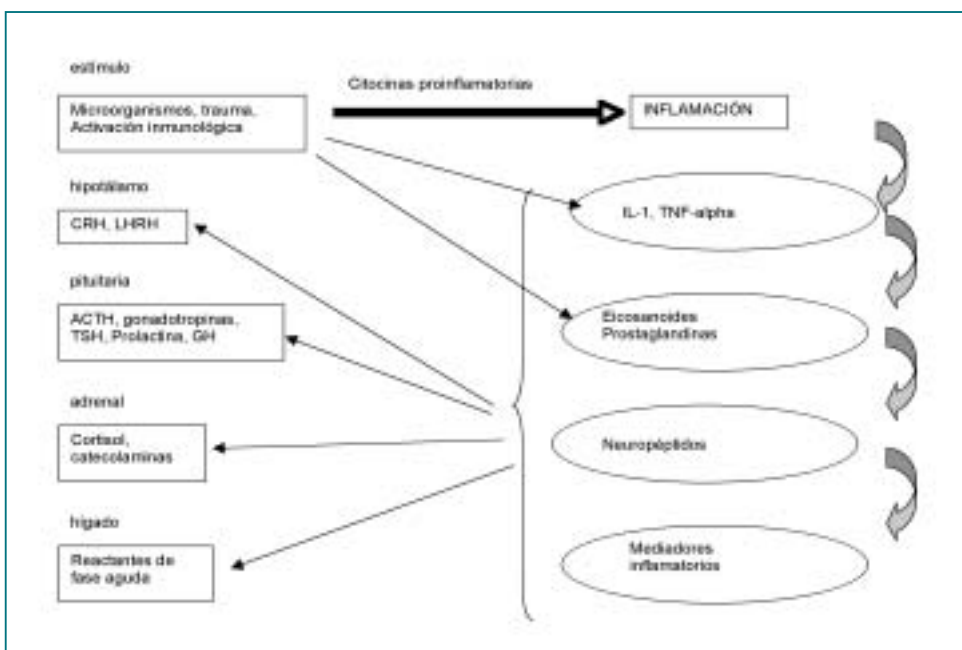


El eje Hipotálamo - Pituitario - Adrenal (HPA) y el sistema nervioso autónomo proporcionan dos rutas clave para la regulación del sistema inmune: los estresores pueden activar tanto el eje Simpático-Adrenal-Medular (SAM) como el eje HPA y provocar la liberación de hormonas pituitarias y adrenales. De esta forma las hormonas inducidas por emociones negativas, catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), la adenocorticotropa (ACTH), el cortisol, la hormona del crecimiento y la prolactina, inducen cambios cualitativos y cuantitativos en el sistema inmunológico. Estas hormonas pueden ejercer su efecto sobre el sistema inmunitario porque casi todas las célu-

las del mismo tienen receptores específicos para las hormonas de los ejes HPA y SAM. La modulación del sistema inmune se produce por dos mecanismos diferentes, por un lado la unión de las hormonas a sus receptores cognatos y por otro indirectamente a través de la desregulación del equilibrio que tiene que imperar en la producción de citocinas proinflamatorias.

La comunicación entre el sistema nervioso central (SNC) y el inmunológico es bidireccional (Figura 2). Las citocinas producidas por las células del sistema inmunológico pueden ejercer su acción sobre células del SNC pues estas también poseen receptores específicos para las mismas. Además, las células del sistema inmunológico también son capaces de producir muchos de los mediadores producidos por el tejido nervioso.

Figura 2. Mecanismos bidireccionales de comunicación entre el SNC y el sistema inmunológico.



Por ejemplo, la interleucina 1 (IL-1) provoca la síntesis de hormona estimulante de la síntesis de corticotropina (CRH) por el hipotálamo, induciéndose por consiguiente la síntesis de más hormonas del estrés y la desregulación del sistema inmunitario. Además, los mismos linfocitos pue-

den producir hormonas del estrés como la ACTH, prolactina y hormona del crecimiento. Pero la interacción a través de mediadores solubles no es la única posible. Las fibras nerviosas que innervan los órganos linfoides son otra vía de comunicación entre ambos sistemas, así se ha demostrado la existencia de innervación simpática y parasimpática en los órganos linfoides. También se han identificado receptores en células del estroma de la médula ósea. Los ligandos para estos receptores pueden derivar de los nervios sensoriales y autónomos que innervan los órganos linfoides o, en forma alterna, podrían provenir de los leucocitos circulantes.

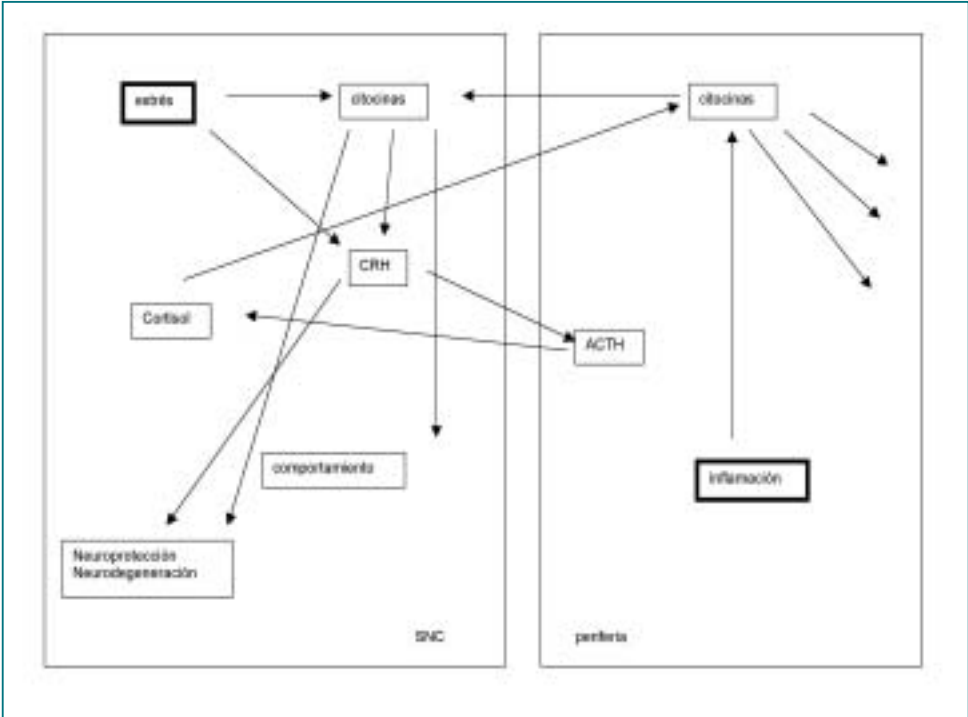
CÁNCER, DEPRESIÓN Y SISTEMA INMUNOLÓGICO

Se puede considerar a un estresor como un estímulo que activa el eje HPA o el SNS para ayudar a que un organismo se adapte fisiológicamente y pueda combatir una situación de peligro (Figura 3). En este sentido, Hans Selye definió el estrés psicológico como el estado en el cual el sistema simpático-adreno-medular y el eje limbico-hipotalámico-pituitario-adrenal están coactivados. Además, sabemos que tanto el estrés como la depresión y la inflamación son capaces de activar y modificar el equilibrio de las citocinas. Éstas pueden tener un efecto depresivo, ya sea directamente por medio de la activación la hormona liberadora de corticotropina, o indirectamente provocando resistencia de los receptores de glucocorticoides, lo que causa hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal, debido a inhibición del mecanismo de retroalimentación normal.

Por otra parte, las citocinas proinflamatorias pueden alterar la neurotransmisión monoaminérgica en múltiples sitios del SNC. Por último, existen receptores neuronales de citocinas ampliamente distribuidos en el SNC, lo que sugiere que las citocinas funcionan como neurotransmisoras y ejercen una acción directa sobre el cerebro.

Desde el punto de vista biológico, el concepto de estrés ha evolucionado en las últimas décadas desde "un sistema de respuestas inespecíficas" a un patrón de "monitorización de claves internas y externas", que resulta crítico para la adaptación del organismo a su ambiente. Sabemos que el estrés psicológico tiene un rol importante en el desencadenamiento y evolución de los trastornos depresivos. Además, en la depresión se ha mostrado la existencia de un perfil bioquímico a nivel endocrino e inmunológico similar al observado en el estrés. A este hecho se le debe añadir que las personas sometidas a situaciones de estrés psicológico suelen mostrar hábitos "menos saludables" (falta de sueño, mala nutrición, poco ejercicio, mayor consumo de alcohol, tabaco y otras drogas), que les condicionan aún más a padecer ciertas enfermedades.

Figura 3. Activación de estresores del sistema HPA.

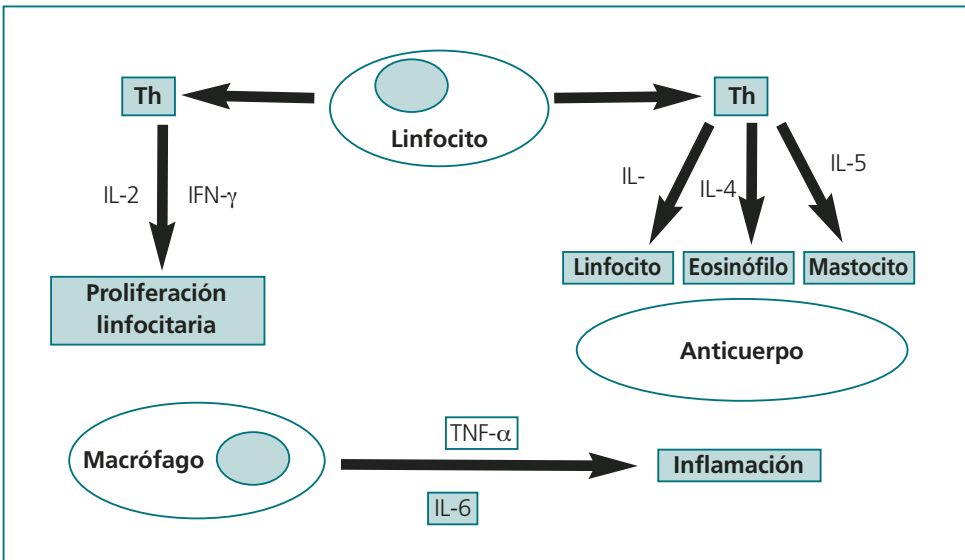


El proceso también cursa con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y por ejemplo la liberación espontánea de IL-1 e IL-6. En los modelos más recientes, se muestran como otros sistemas neuroquímicos, no monoaminérgicos, probablemente juegan un papel importante en la etiología y tratamiento de las depresiones. Entre los nuevos sistemas descritos se incluye el papel del sistema inmune, y más concretamente el de las citocinas.

Desde el punto de vista del comportamiento, los animales enfermos exhiben cambios como la disminución de la ingesta calórica y de agua, disminución de la actividad física y de la necesidad de exploración y finalmente disminución de la interacción social y de la actividad sexual. Necesariamente estos cambios implican otros en la actividad neuronal y ello puede estar debido al proceso inflamatorio per se. La liberación de citocinas proinflamatorias por las células periféricas del sistema inmunológico provoca la aparición de las señales críticas para establecer la comunicación entre el sistema nervioso central y el inmunológico.

Entre las citocinas proinflamatorias tenemos, como más significativas al factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6). Estas citocinas tienen como principal actividad biológica el orquestar la respuesta inmunológica innata, una respuesta de primera barrera para luchar contra la infección de forma inespecífica, atrayendo y activando a células del sistema inmunológico (Figura 4). Además está bien establecido que estas citocinas son principales mediadores de la comunicación entre el sistema inmunológico y el SNC. Existen dos tipos de evidencias que refuerzan esta idea. Por un lado, el bloqueo artificial con antagonistas biológicos de las citocinas proinflamatorias puede prevenir la aparición de la respuesta genérica ante la enfermedad. Por otro lado, la administración exógena de citocinas a animales experimentales e ausencia de algún proceso inflamatorio induce en ellos una respuesta como de enfermedad.

Figura 4. Secreción de los distintos tipos de citocinas.



Pero la liberación de estos mediadores inflamatorios no se restringe a células del sistema periférico. Las mismas células de la glia (microglia y astrocitos) pueden producir citocinas proinflamatorias en respuesta a la presencia en la circulación de altas cantidades de las mismas y producidas en la periferia. De hecho las células de la glia son las principales productoras de citocinas proinflamatorias en el SNC, aunque las mismas neuronas también pueden producir las mismas. También existen evidencias de este efecto sobre el mismo SNC en animales de experimentación.

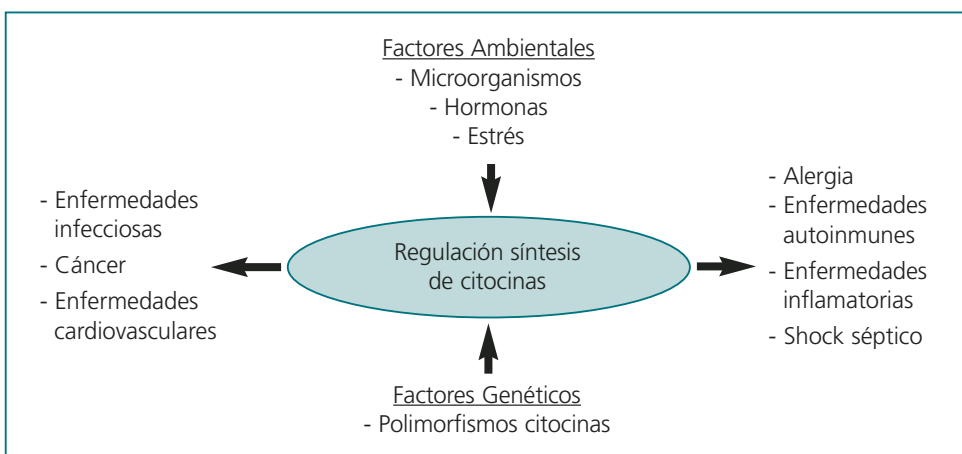
La administración intracraneal de citocinas proinflamatorias provoca los mismos efectos de enfermedad, que la administración sistémica. Por lo tanto las citocinas proinflamatorias tienen dos lugares donde ejercer su acción claramente distintos, en el mismo lugar de la inflamación y en el CNS.

BASES BIOLÓGICAS DEL DUELO. CITOCINAS Y GLUCOCORTICOIDES

El Duelo por su propia definición sintomatológica es un proceso complejo donde podemos encontrar tanto síntomas del ánimo deprimido como síntomas típicos del ánimo ansioso. Además el Duelo, siendo un proceso reactivo a una pérdida presenta una gran variabilidad entre los que lo sufren, incluso en la misma persona en diferentes momentos de su vida. Sin embargo, la acumulación de estudios con parámetros biológicos en personas en duelo permiten plantear líneas de investigación para fundamentar la repercusión biológica de dicho proceso. En este sentido, los datos obtenidos apuntan que tanto las citocinas como los glucocorticoides podrían estar implicados en la evolución y retroalimentación del proceso.

Las citocinas forman un grupo importante de proteínas que actúan como mediadores de la comunicación entre células vivas. Pueden ejercer su acción de forma paracrina (entre células próximas dentro de un mismo tejido), o endocrina (entre células situadas en tejidos distintos). La comunicación intercelular se considera indispensable para la función sincrónica de las células tanto en los tejidos como en los fluidos, y en especial la sangre (Figura 5).

Figura 5. Equilibrio de síntesis de citocinas por estímulos externos y mecanismos propios del individuo.



Por definición, sólo se sintetizan y liberan cantidades pequeñas de estas moléculas en cada ocasión, de manera muy controlada y en respuesta a estímulos locales muy específicos. Las citocinas ejercen su acción en las células diana al unirse a receptores muy específicos en la superficie de estas células y esta unión desencadena una respuesta. Además, los receptores de algunas citocinas son liberados por las células y actúan bloqueando la acción de las citocinas al unirse a éstas e impidiendo que alcancen el receptor de superficie de la célula diana.

Las primeras citocinas que se descubrieron son las que actúan como señal entre las células del sistema inmunológico para coordinar las respuestas en la reparación de las heridas y en otras reacciones inmunes. Se agruparon en diferentes categorías: linfocinas, monocinas, interleucinas y factores de crecimiento. Ahora se sabe que estas moléculas actúan en muchos otros procesos, además de servir como mensajeros en las células inmunitarias; en consecuencia se han agrupado bajo el nombre genérico de citocinas. Los principales grupos de citocinas son las interleucinas, los interferones, los factores de necrosis tumoral, los factores estimulantes de colonias, los factores de transformación del crecimiento y los factores de crecimiento.

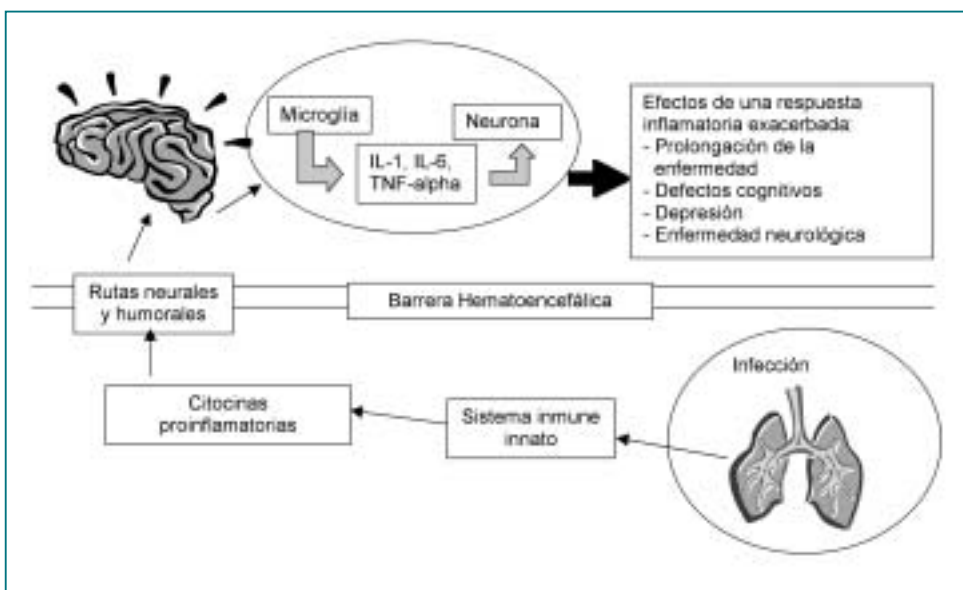
Los componentes del sistema inmunológico más implicados en la depresión son los mediadores solubles del mismo, especialmente la hipersecreción de citocinas. Las citocinas son polipéptidos que forman una familia muy extensa de mediadores solubles con funciones biológicas muy redundantes y pleiotrópicas y que pueden ejercer su acción no sobre células del sistema inmunológico, sino sobre tipos celulares muy diversos, incluyendo componentes del sistema nervioso central. Las citocinas pueden influir en diversas manifestaciones de la depresión como son el control del sueño, la ingesta de alimentos, el estado cognitivo, el comportamiento, la regulación de la temperatura corporal y el control neuroendocrino.

Un aspecto fundamental a la hora de entender el papel de las citocinas en la actividad cerebral es explicar el mecanismo por el que las citocinas pueden afectar a la función neuronal, se han postulado diversos mecanismos no excluyentes: transporte pasivo a la zona circunventricular, unión al endotelio vascular y posterior liberación por parte del mismo de otros agentes (prostaglandinas, óxido nítrico) al interior del cerebro, transporte activo a través de la barrera hematoencefálica y activación periférica de las terminaciones nerviosas donde se ha producido la liberación de citocinas (Figura 6).

Como se comentó anteriormente, las citocinas son secretadas por las células del sistema inmune y pueden modular la función del eje HPA pues en el cerebro se han localizado receptores para los mismos. Además, muchos de estos mediadores no son sólo producidos por las células inmu-

nológicas sino por las células de sostén del tejido nervioso, la glia e incluso las mismas neuronas. Su función la ejercen como si fueran meros neurotransmisores.

Figura 6. Consecuencias de la interacción de citocinas proinflamatorias sobre el SNC.



El primer tipo de respuesta que se genera ante la presencia de un agente infeccioso es la inmunidad innata, la llamada respuesta inflamatoria y que es de tipo completamente inespecífico. Las citocinas proinflamatorias son los mediadores solubles que fomentan y orquestan este tipo de respuesta inmunológica.

Las enfermedades de tipo inmunológico y las infecciosas, tales como el lupus eritematoso sistémico (SLE) y la neurosífilis, plantearon las primeras evidencias de que el sistema inmune podría estar involucrado en la fisiopatología de la depresión, dado que estas enfermedades se asocian a menudo con síntomas depresivos. De todas formas, las evidencias más fuertes del rol de las citocinas en la depresión provienen de la observación clínica de pacientes que recibían inmunoterapia, principalmente interferones, para el tratamiento de infecciones virales (por ejemplo, hepatitis) y cáncer. La administración de interferón se asocia con cambios afectivos y comportamentales, incluido el desarrollo de episodios depresivos.

Otras evidencias que sugieren el rol potencial del sistema inmune en la depresión incluyen las observaciones de que los pacientes deprimidos muestran: elevados niveles de citocinas proinflamatorias; elevados niveles de reactantes de fase aguda y marcadores de activación de las células inmunes; función inmune alterada.

Por su parte los glucocorticoides se encuentran entre los principales mediadores de los efectos inmunosupresores generados por estresores. Entre los efectos descritos en humanos encontramos linfocitopenia (por ejemplo tras enviudar), monocitopenia, y neutropenia. También los glucocorticoides parecen estar implicados en la reducción de la producción de determinadas citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF) o en los incrementos de otras como la IgA, IgE, IgG o la IgM. Los glucocorticoides se sintetizan básicamente en la corteza adrenal a partir del colesterol. Prácticamente todos los tejidos periféricos poseen receptores para los glucocorticoides ya sean del tipo Mineralcorticoide o del tipo Glucocorticoide. De esta forma los glucocorticoides actuando sobre ambos tipos de receptores son capaces de regular procesos metabólicos aumentando los niveles plasmáticos de glucosa reforzando la activación del sistema simpático.

Además los glucocorticoides ejercen también su acción en el cerebro atravesando la barrera hematoencefálica. En este sentido se han encontrado receptores de mineralcorticoides entre otras localizaciones en las neuronas piramidales y granulares del hipocampo, el núcleo olfativo, la amígdala, el estriado y el septum. Los receptores de glucocorticoide están presentes en una alta proporción en el hipocampo y en el hipotálamo, además los encontramos en la corteza frontal, parietal y entorrinal entre otros. Por consiguiente los glucocorticoides pueden modular diversos procesos en el sistema nervioso central. También encontramos implicación de los niveles plasmáticos de glucocorticoides en los mecanismos de retroalimentación del eje HPA y en la regulación circadiana.

Por último cabe señalar que la alteración de los parámetros de glucocorticoides se ha relacionado en la literatura con alteraciones fisiológicas tales como la hipertensión, metabólicas como la hiperglucemia o la hipercolesterolemia, y por supuesto con alteraciones psicológicas como los cambios de humor.

CONCLUSIONES

Los estados de ánimo depresivo, ansioso o el duelo son una manifestación relativamente común y concomitante a la mayor parte de las enfermedades graves, y ocasionan un malestar generalizado en el paciente oncológico, complicando el curso de su enfermedad. Según las series que se analicen, la incidencia de psicopatología en los enfermos oscila en un amplio abanico que va

desde el 5% hasta el 50% o más. De todas formas, en función del momento evolutivo de la enfermedad y de los criterios diagnósticos que apliquemos, estas cifras pueden variar e incluso estar en momentos determinados infravaloradas.

Muchas líneas de evidencia apuntan a que las citocinas y especialmente las proinflamatorias podrían ser uno de los mecanismos fisiológicos que indujeran la aparición de este fenómeno. De esta forma la depresión podría no ser solamente una manifestación de la condición de la enfermedad sino una causa directa del desequilibrio en la producción de estas citocinas. Estas citocinas son producidas tanto por mediadores celulares inmunológicos como por las propias células del tejido nervioso y además, no sólo ejercerían su acción sobre el tejido linfoide sino sobre el cerebral. La interacción o comunicación entre el sistema inmunológico se da a dos niveles, a través de mediadores solubles presentes en el torrente sanguíneo y a través de rutas neuronales. Otro tanto podríamos aplicar a la modulación ejercida por los glucocorticoides.

Sabíamos que el sistema nervioso central podía regular la efectividad del sistema inmunológico. Posteriormente se descubrió que esta interacción era bidireccional y que el sistema inmunológico podía modular la funcionalidad del sistema nervioso central. Hoy en día conocemos que la interacción de los sistemas de nuestro organismo nos puede aún deparar muchas sorpresas, conforma frente al entorno una fuente de información de una amplísima diversidad potencial que es lo que denominamos "Complejidad". El entorno como fuente de información hacia nuestro organismo también presenta una alta complejidad que llamamos "Incertidumbre". La Complejidad de nuestro organismo frente a un comportamiento del entorno es la capacidad de "Anticipación". La complejidad del entorno frente a un comportamiento de nuestro organismo define su "Sensibilidad". Hay cuatro variables y una ley que respetar: si aumenta alguna las otras tres deben cambiar para intentar conseguir una nueva adaptación.

Así lo planteaba Benjamin Hart, "El Comportamiento de los animales enfermos, que incluye fiebre, anorexia, reducción de la actividad, sueño, depresión y defectos cognitivos no son consecuencias de una mala adaptación sino una estrategia organizada y evolucionada para combatir la inflamación".

BIBLIOGRAFÍA

1. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. Nat Rev Immunol 2005; 5: 243-51.

2. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer* 2004; 91: 504-11.
3. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 617-25.
4. Kelley KW, Bluth RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003;17 Suppl 1: S112-8.
5. Maier SF, Watkins LR. Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition: Implications for cancer and cancer treatment. *Brain Behav Immun* 2003;17 Suppl 1: S125-31.
6. Kiecolt-Glaser JK, Robles TF, Heffner KL, Loving TJ, Glaser R. Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 4:165-9.
7. Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 375-88.
8. Larson SJ, Dunn AJ. Behavioral effects of cytokines. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 371-87.
9. Maddock C, Pariante CM. How does stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2001;10: 153-62.
10. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 683-94. 1996; 109-16.
11. Sandi C, Venero C, Cordero MI. Estrés, Memoria y trastornos asociados. *Ariel Neurociencia*. Barcelona. 2001.
12. Wagensberg J. Ideas sobre la complejidad del mundo. *Tusquets*. Barcelona. 2003.
13. R. Sirera, C. Camps, and P. T. Sanchez. (Immunology, stress, depression and cancer). *Psicooncología* 3 (1): 35-48, 2006.