

Medicina y estrés: antecedentes históricos y evidencia científica

Dra. Andrea Mariel Actis*, Prof. Dra. Delia Outomuro**

e-mail: andrea_actis@hotmail.com

RESUMEN

El estrés puede alterar la capacidad inmunológica de una persona, ya sea a través de neurotransmisores o a través de hormonas. El cambio hormonal que se produce como consecuencia del estrés afectará el desarrollo de cualquier enfermedad. Esto implica que el médico no debe considerar al paciente solo como portador de una enfermedad sino también como un ser sufriente tanto física como emocionalmente, teniendo en cuenta que esas emociones pueden modificar el curso de su enfermedad. En este trabajo pretendemos llamar la atención sobre un tema que, si bien suele estar presente en el pensamiento médico, no siempre lo está como conocimiento fundamentado. Comenzamos con una breve referencia histórica y describimos las evidencias científicas que avalan la relación que nos ocupa.

Palabras clave: Estrés. Enfermedades crónicas. Psiconeuroinmunología. Antropología médica.

SUMMARY

Stress can alter a person's immune capacity, either through neurotransmitters or through hormones. Hormonal change that occurs as a result of stress affects the development of any disease. This implies that the physician should consider the patient not only as a carrier of a disease but also as a suffering being, both physically and emotionally, bearing in mind that these emotions can alter the course of the disease. In this paper, we draw attention to an issue that, while often present in medical thinking, is not always as knowledge based. We begin with a brief historical reference and describe the scientific evidence

that supports the relationship in question.

Key words: Stress. Chronicle diseases. Psychoneuroimmunology. Medical anthropology

INTRODUCCIÓN

Actualmente observamos un notable incremento en el número de investigaciones en las que los factores psicológicos se relacionan con la predisposición y/o padecimiento de enfermedades crónicas. Por ejemplo, se han llegado a determinar ciertos factores de la conducta humana y del aprendizaje que influyen en el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas y, por supuesto, en su progresión.

Es interesante la observación de personas con malos pronósticos que hacen cambios profundos en sí mismos y muchas veces recuperan su salud y, por el contrario aquellas personas con mejores pronósticos, que no han estado dispuestas a hacer cambios reales en sus estilos de vida o en sus relaciones con los otros y entonces en recrudescer su enfermedad.

Cada vez hay más evidencia científica de la interacción entre las emociones y la fisiología humana. Numerosas investigaciones confirman que el funcionamiento del sistema nervioso central, del sistema inmunitario y del sistema endocrino están entrelazados. Las variables psicológicas incidirían de forma directa o indirecta, positiva o negativa, en los trastornos y enfermedades. Por su parte, los trastornos y enfermedades orgánicos desencadenan cambios grandes o pequeños, favorables o desfavorables en el ámbito psicológico.

Desde hace ya tiempo se acepta que las enfermedades crónicas se desarrollan y progresan

* Jefa de Trabajos Prácticos. Departamento de Humanidades Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2155 – 1er Piso Sector Uruburu – Buenos Aires – Argentina.

** Directora del Departamento de Humanidades Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Profesora Regular Adjunta de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

por la conjunción de los siguientes factores:

- Genéticos.
- Ambientales (exposición a carcinógenos, alérgenos, tóxicos, etc.)
- Hábitos de vida (tabaquismo, sobre-exposición solar, etc.).
- Sociales (mala alimentación, falta de educación, etc.).
- Psiconeuroinmunológicos (“inmunosupresión psicobiológica”, estrés excesivo, depresión, inhibición emocional, etc.).

Un estudio reciente de metaanálisis demostró claramente la asociación entre depresión y enfermedades crónicas en adultos mayores, siendo el infarto, la pérdida de la audición, la pérdida de la visión, la enfermedad cardíaca y la enfermedad obstructiva pulmonar las que mayormente desarrollan cuadros de depresión (1). Este cuadro de depresión ocasiona normalmente situaciones de baja adhesión al tratamiento y una evolución más larga y menos favorable. En otro estudio, también se comprobó que las personas que además de presentar una enfermedad crónica, presentaban signos de depresión, consumían significativamente más medicamentos para su enfermedad crónica que los que no sufrían de depresión (2).

La medicina moderna ha realizado grandes avances en las últimas décadas, encontrando genes responsables de enfermedades crónicas, también ha identificado nuevos tóxicos, cancerígenos ambientales y alérgenos, ha demostrado relación causa efecto entre ciertos hábitos socio-culturales y enfermedad (tabaquismo, sedentarismo, etc.) ha encontrado sustancias alimenticias indispensables para el correcto funcionamiento que pasaron a llamarse sustancias nutracéuticas, se han abierto nuevos campos como la nutrigenómica y la nutrigenética, se ha determinado la asociación entre hormonas y neurotransmisores con el sistema inmune. Resta ahora alertar, en especial a los médicos de atención primaria, sobre factores no directamente observables ni fácilmente medibles tales como los estresores que disparan conductas depresivas, terreno fértil para despertar cualquier enfermedad crónica.

Bajo la hipótesis de que — más allá de la genética y los agentes ambientales — ciertos factores emocionales intensos, tales como la pérdida de un ser querido, o bien situaciones de estrés crónico, predisponen al desarrollo de enfermedades crónicas, el objetivo del

presente trabajo es realizar una puesta al día sobre los avances de la psiconeuroinmunología. Nuestro propósito no es enfocar el tema desde las intrincadas variables fisicoquímicas sino desde una perspectiva accesible al médico no especialista. Pretendemos llamar la atención sobre un tema que, si bien suele estar presente en el pensamiento médico, no siempre lo está como conocimiento fundamentado sino más bien como intuición u observación clínica casual.

En lo que sigue, haremos una brevísima referencia histórica sobre el tema para luego pasar a describir las evidencias científicas que avalan la relación que nos ocupa.

Antecedentes históricos

La idea de que el estrés enferma y que la confianza mejora la salud ha sido parte de la cultura popular durante miles de años. Se trata de una idea universal que atraviesa todas las culturas. En la sociedad occidental esta noción fue predominante desde antes de los tiempos de Hipócrates, cuando los griegos construyeron templos dedicados a Asclepios, el dios de la curación hasta los tiempos modernos cuando Norman Cousins y Norman Peale sostuvieron la tesis de que la risa y el pensamiento positivo tenían propiedades curativas (3).

Para los antiguos griegos, la *paideia* era la piedra angular para alcanzar un estado de sensible humanidad. Destinada exclusivamente a los varones, la *paideia* conjugaba armónicamente elementos de la gimnasia, filosofía, matemáticas, gramática, poesía y retórica, con el objetivo de dotar al individuo de conocimiento y control sobre sí mismo. Esta noción de la *paideia* griega se transmitió luego a los romanos que la tradujeron como *humanitas* de donde luego surgiera el movimiento denominado “humanismo”. Esta misma idea es la impulsora de la realización de los juegos olímpicos. Justamente la ejecución de proezas corporales daba testimonio del dominio de sí. Notablemente se le otorgaba a los aspectos estéticos una relativa importancia para complementar los conocimientos en otras áreas. Indicando entonces que los aspectos humanísticos de la vida en sociedad, valga la redundancia de conceptos, no deben dejarse de lado para mantener el sutil equilibrio del bienestar emocional.

Por su parte, Hipócrates separa a la medicina de la religión, argumentando que la enfermedad no era un castigo de los dioses sino el resultado de un desbalance entre factores ambientales, dietéticos y

de hábitos de vida. Los postulados de Hipócrates estaban muy influenciados por la teoría de Pitágoras acerca de que la naturaleza estaba hecha de cuatro elementos: agua, tierra, aire y fuego, en forma análoga al cuerpo humano que contiene cuatro humores o fluidos, respectivamente: flema, bilis negra, sangre y bilis amarilla.

La escuela hipocrática señalaba claramente la existencia de 4 tipos de temperamentos definidos en función de los cuatro humores, de forma tal que un predominio de la bilis negra daba origen a un temperamento melancólico, un predominio de bilis amarilla, a uno colérico, de sangre a un sanguíneo y de flema a un flemático. Restaurar la salud implicaba que el médico detectara el desbalance entre estos cuatro fluidos y lograra, mediante la dieta y las indicaciones pertinentes a los hábitos de vida, restablecer el correcto equilibrio de los humores (4).

Evidencias basadas en nuevas tecnologías

Hasta el presente, la mayoría de los científicos rechazó la idea de una asociación entre las emociones y el estado de salud o enfermedad de las personas. En parte, esto se debió a la falta de sustento científico. Los científicos no contaban con las herramientas para probar estas conexiones. Sin embargo, en los últimos años se ha desarrollado una tecnología específica tanto en inmunología como en neurociencias, tecnología que ha facilitado la corroboración de las conexiones entre las emociones y la enfermedad, entre el cerebro y el sistema inmune, entre la mente y el cuerpo (5).

Con la biología molecular se pudo demostrar que las moléculas del sistema inmune, las interleuquinas, envían señales al cerebro a través de distintos caminos, por la sangre y por las vías nerviosas. Se comprobó que cuando el cerebro recibe dichas señales, la persona experimenta una serie de sentimientos y comportamientos que, considerados todos juntos, se denomina “comportamiento de enfermedad” (6). Se sabe que las moléculas que modulan el sistema inmune pueden estimular también la respuesta cerebral hormonal del estrés y comenzar una cascada de liberación de hormonas que finalmente culmina con la liberación de corticoides anti-inflamatorias por parte de la corteza suprarrenal. De esta manera, la respuesta cerebral al estrés mantiene al sistema inmune apagado cuando la respuesta inmune no se requiere para la defensa contra un invasor. Esto puede ser bueno o malo, ya que demasiada cantidad de estas hormonas anti-inflamatorias del estrés a lo largo del tiempo, como durante el estrés crónico, puede predisponer

a una persona a un mayor riesgo de infección. Por el otro lado, un nivel insuficiente de tales hormonas, puede predisponer a cuadros autoinmunitarios como la artritis, pues la respuesta inmune no es dada de baja y continúa su ataque contra el propio organismo. Numerosos estudios en animales y en humanos han demostrado que una reducida respuesta hormonal al estrés, ya sea por causas genéticas, por tratamientos farmacológicos o por intervenciones quirúrgicas, pueden ocasionar una mayor susceptibilidad a la enfermedad autoinmune (7). Estas enfermedades van desde la artritis y el lupus eritematoso sistémico hasta el asma y dermatitis atópica. El conocimiento de estos fenómenos puede ayudar al tratamiento de tales enfermedades, conduciendo al desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos basados en la estimulación de la respuesta hormonal al estrés.

Algunas moléculas del sistema inmune como las interleuquinas no actúan simplemente como hormonas para estimular la función cerebral. También actúan como factores de crecimiento cuando se expresan en el cerebro. Estas moléculas son producidas por las células de la glía, que no son células nerviosas pero que proveen un ambiente esencial para que las células nerviosas sobrevivan o se encargan de destruirlas en casos especiales. Vale decir entonces que las interleuquinas juegan un papel crucial en la muerte y sobrevida neuronal, en la reparación y regeneración de las neuronas (8). La interacción entre el sistema inmune y el sistema nervioso es de gran importancia en la enfermedad de Alzheimer, el accidente cerebrovascular, la neurosis y el trauma nervioso. El entendimiento del mecanismo de acción de las interleuquinas con las células nerviosas será de gran ayuda para el desarrollo de nuevas terapias para dichas enfermedades. La interacción en la otra dirección es también verdadera, es decir, la acción de los neurotransmisores y neurohormonas mantienen despierto al sistema inmune. En este sentido la adrenalina liberada por las terminales nerviosas en el bazo puede ayudar a restablecer la pérdida de la función inmune celular como consecuencia del envejecimiento. Los fármacos que estimulan el crecimiento de dichas terminales nerviosas podrían ser útiles para mejorar la inmunodepresión natural que ocurre en los ancianos. Todos estos hallazgos no hacen más que mostrar la punta del iceberg y muchas más preguntas quedan aún por responder, que cuando sean respondidas en profundidad llevará a nuevas formas de tratamiento de los efectos del estrés sobre la función inmune.

Existen estudios que demuestran el efecto de las interleuquinas sobre el comportamiento de una persona enferma, lo que permite replantear el papel que dichas moléculas juegan en enfermedades tales como la depresión en ausencia de infección (9). La respuesta a este tipo de preguntas no está lejos de obtenerse dado que puede ya combinarse la biología molecular con la tecnología moderna de imágenes. Asimismo, se podrá investigar cómo el aprendizaje y la memoria, así como las experiencias vividas y el desarrollo, pueden afectar la respuesta al estrés.

Con respecto a la cuestión central, a la gran pregunta sobre si los procesos psicológicos afectan la función inmune y, en consecuencia, el estado de salud de una persona, las opiniones están divididas. Si bien algunos científicos aceptan las conexiones entre el sistema nervioso y el sistema inmune, estas conexiones no involucran necesariamente a los procesos psicológicos (10). Otros investigadores sostienen que la conexión entre lo emocional y lo inmunológico está bien avalada en la bibliografía internacional (11).

Las primeras referencias al respecto datan de 1963, cuando Black demostró que la sugestión por hipnosis disminuía las reacciones de hipersensibilidad tipo I y tipo IV (12). Un año más tarde, Salomón publicó su teoría en un ensayo que dio un gran empuje a los estudios sobre la psiconeuroinmunología (13). Actualmente se acepta que los diferentes procesos psicológicos posibles de afectar el sistema inmune y la salud están agrupados en 6 categorías en orden de importancia, a saber:

Duelo: en un estudio controlado de esposas en duelo, Bartrop y col. fueron los primeros en demostrar una disminución significativa en la proliferación inducida por mitógenos de linfocitos luego del duelo (14). El duelo, considerado un estresor psicológico extremo, constituye una muy importante categoría de tensión. Ha sido estudiado por sus posibles efectos en la recurrencia del cáncer y su mortalidad. Tal es su importancia, que Holmes y Rahe clasificaron la pérdida del cónyuge como el mayor estresor de una lista de 43 eventos estresantes (15).

Forma de enfrentar los problemas: en diferentes estudios se observó que una forma optimista de enfrentar los problemas estaba asociada con la actividad de las células natural killers (NK) (15).

Estrés psicológico: en diferentes estudios se observó que ciertas condiciones estresantes, tales como los exámenes finales en la universidad, las separaciones maritales, el cuidado de una persona

con demencia, resultaban en una disminución de las funciones inmunes tales como proliferación de linfocitos y actividad de células NK. Otros autores postulan que sería necesario establecer cuál función inmune es afectada por el estresor, en qué dirección y bajo qué circunstancias. En relación con el cáncer de mama, Andersen y col. demostraron que los efectos psicológicos del estrés inhiben respuestas inmunes celulares que son relevantes para el pronóstico de la enfermedad, incluyendo la actividad de las células NK y la funcionalidad de los linfocitos T (16).

Depresión: la depresión está asociada a una discapacidad de la inmunidad celular. Los pacientes con enfermedad depresiva presentan una disminución en la respuesta de los linfocitos activados por mitógenos y la actividad de las células NK; estos resultados fueron confirmados en un meta-análisis de 40 estudios realizado por Herbert y Cohen (17).

Apoyo emocional: el apoyo emocional incrementa la proliferación de linfocitos inducidos por mitógenos y la actividad de las células NK (4).

Intervenciones psicológicas: estudios realizados en pacientes con melanoma quienes contaron con el apoyo de un tratamiento psiquiátrico mejoraron su respuesta inmune. Estudios en pacientes con cáncer de mama que realizaron psicoterapia mostraron que dichas pacientes disminuyeron los niveles de cortisol y prolactina en plasma (18).

Consideraciones finales

El campo de la psiconeuroinmunología tiene sus orígenes en la medicina psicosomática y ha evolucionado hasta la investigación de las complejas interacciones entre la psiquis y los sistemas nervioso, inmune y endocrino (19, 20). Se ha analizado la importancia de los distintos estresores y su incidencia en el estado de salud. Si bien la mayoría de los estudios provee una clara definición del papel de dichos estresores, en la práctica médica no se pondera suficientemente la forma en que cada persona percibe y controla esos estresores. Es claro que el estrés actúa como un desencadenante de las respuestas biológicas pero los cambios que se produzcan no solo dependen del tipo de estresor, del tiempo de duración y de la cantidad de los mismos, sino también del individuo y de su capacidad para enfrentarlos.

Las alteraciones bioquímicas provocadas por el estrés deben ser motivo de preocupación para el médico clínico y más aún para los especialistas vinculados a procesos crónicos e irreversibles. Como se ha

dicho, diversos factores hormonales forman parte del proceso patológico y pueden estimular la progresión de la enfermedad. El médico debe considerar que los estresores psicológicos pueden estar ligados a la recurrencia y que ciertas formas de enfrentar la vida así como el tipo de entorno del paciente pueden tener un valor terapéutico agregado. Desde esta perspectiva, no basta con considerar al paciente como portador de “una enfermedad” sino como un “sufriente”, tanto física como emocionalmente, recordando que esas emociones pueden modificar el curso de su enfermedad.

La habilidad del médico para enfrentar la situación radicarán entonces, no solo en la correcta prescripción de drogas terapéuticas, sino también en prestar atención a las vivencias del paciente. Así podrá aconsejarlo y, eventualmente, indicar el apoyo psicológico necesario. Los cuidados que deben brindarse a los pacientes con enfermedades crónicas de pronóstico desfavorable requieren del esfuerzo de un equipo interdisciplinario (médicos, científicos, farmacólogos, psicólogos, artistas, familia, amigos, etc.).

Es preciso comprender que la medicina no debe operar solo en el plano biológico, sino que ha de prestar especial atención a los aspectos psicosociales. La mentada definición de salud como estado de bienestar biopsico-social reclama que este enfoque integral, muchas veces reconocido en el discurso, sea también llevado a la práctica.

REFERENCIAS

- Huang C-Q, Dong B-R, Lu Z-C, Yue J-R, Liu Q-X. Chronic diseases and the risk for depression in old age: A meta-analysis of published literatura. *Ageing Research Reviews*. 2010;9(2):131-141.
- Diminić-Lisica I, Francisković T, Janović S, Popović B, Klarić M, Nemčić-Moro I. Comorbid chronic diseases in depressed and non-depressed patients in family practice. *Psychiatria Danubia*. 2010;22(2):236-240.
- Cousins N, Peale N. On Being Human. *Mankind Advancing*. 1990;1(2):115-130.
- Yapíjakis C. Hippocrates of Kos, the father of clinical medicine, and Asclepiades of Bithynia, the father of molecular medicine. Review. *In vivo (Athens, Greece)* 2009;23(4):507-514.
- Cohen S, Herbert TB. Health Psychology: Psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. *Ann Rev Psychol*. 1996;47:113-142.
- Irwin MR. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2008;22(2):129-139.
- Heffner KL. Neuroendocrine effects of stress on immunity in the elderly: Implications for inflammatory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(1):95-108.
- Gruol DL, Nelson TE. Purkinje neuron physiology is altered by the inflammatory factor interleukin-6. *Cerebellum*. 2005;4(3):198-205.
- Roque S, Correia-Neves M, Mesquita AR, Palha JA, Sousa N. Interleukin-10: A key cytokine in depression? *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2009;2009:1-6.
- Hall JG. Emotion and immunity. *Lancet*. 1985;1:326-327.
- Blalock JE. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunology today*. 1994;15:504-511.
- Black S. Inhibition of immediate-type hypersensitivity response by direct suggestion under hypnosis. *Br Med J*. 1963;5335:925-929.
- Salomon GF, Moss RH. Emotions, immunity, and disease: A speculative theoretical integration. *Arch Gen Psychiatry*. 1964;11:657-674.
- Bartrop RW, Luckhurst E, Lazarus L, Kiloh LG, Penny R. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet*. 1977;1(8016):834-836.
- Irwin M, Daniels M, Bloom E, Smith TL, Weiner H. Life events, depressive symptoms and immune function. *Am J Psychiatry*. 1987;144:437-441.
- Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D, Kutz LA, MacCallum R, Courtney ME, et al. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(1):30-36.
- Herbert TB, Cohen S. Depression and immunity: A meta-analytic review. *Psychol Bull*. 1993;113(3):472-486.
- Van der Pompe G, Duivenvoorden HJ, Antoni MH, Visser A, Heijnen CJ. Effectiveness of a short-term group psychotherapy program on endocrine and immune function in breast patients: An exploratory study. *J Psychosom Res*. 1997;42:453-466.
- Pérgola F. Psiconeuroinmunología: ¿nuevo camino de la medicina? *Rev Asoc Méd Argentina*. 2006;119(4):36-39.
- Fife A, Beasley PJ, Fertig DL. Psychoneuroimmunology and cancer: Historical perspectives and current research. *Adv Neuroimmunol*. 1996;6(2):179-190.