

Perspectiva integrativa psiconeuroinmunoendócrina (PNIE)

por Margarita Dubourdieu

Partimos de la concepción del ser humano como unidad biopsicosocial. Al tratarse de una unidad, de un sistema, todo lo que le ocurra implicará sus áreas biológica, psíquica y social.

Desde la década del cincuenta, en que se descubrieron los antidepresivos y surgió la teoría aminérgica, que asoció la depresión con alteraciones en las catecolaminas, ha habido una importante evolución en la comprensión del trastorno depresivo y, por ende, de su abordaje terapéutico

Al paradigma que veía el cerebro como una glándula de secreción, productora de efectos psicológicos y comportamentales, le siguió el paradigma molecular. Las investigaciones fueron ampliando sus objetos de estudio y se investigaron las alteraciones en el nivel de los receptores de membrana y en el de distintos mensajeros neuroquímicos.

Pero luego se observaron otros factores de incidencia en el trastorno depre-

La autora

*Máster en
psiconeuroinmunoendocrinología.
Psicoterapeuta de adolescentes,
adultos, pareja, familia, grupos y en
psicoimmunología médica (Buenos
Aires). Servicio de Psiquiatría del
Hospital Maciel y Oncología del
Hospital de Clínicas. Docente de
grado y posgrado en la Universidad
Católica del Uruguay, en la
Universidad de la República y en
otras instituciones científicas.
<margadub@adinet.com.uy>*

sivo, ya que el ser humano está constituido por un complejo sistema de red arborificado psiconeuroinmunoendócrino.

Este sistema, responsable del funcionamiento humano, da cuenta de las interacciones entre los sistemas nervioso, inmune y endócrino. Al tratarse de un sistema abierto, está influido por múltiples factores: ambientales, ecológicos, variables temporoespaciales, emocionales, espirituales, factores conscientes e inconscientes.

Por ello será necesario contemplar la mayor cantidad posible de elementos interactuantes para lograr una mejor comprensión del tema que hoy nos ocupa, la depresión, al igual que a la hora de elaborar una estrategia terapéutica.

Aspectos neuroinmunoendócrinos

Cuando un estímulo impacta en nuestro sistema nervioso se producen alteraciones en dos ejes, fundamentalmente como respuesta de adaptación:

a) el sistema nervioso autónomo, a través de la activación desde el hipotálamo del locus coeruleus y la liberación de catecolaminas;

b) el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), que deriva en un aumento del nivel de ACTH (adrenocorticotrofina) y del cortisol a nivel plasmático.

Ambos sistemas se intermodulan.

Los trastornos afectivos se relacionan, en el nivel neuroendócrino, con alteraciones en el eje HPA. En la depresión se han observado anomalías hormonales semejantes a las que se producen en las situaciones de estrés por alteraciones en el eje HPA.

No hay órgano o sistema biológico que no sea influido por las vicisitudes ambientales que provocan respuestas adaptativas reguladas por la intermodulación de distintos sistemas. Un virus, un factor tóxico o cualquier otro elemento, así como estímulos de índole emocional, pueden alterar nuestra homeostasis.

Las reacciones ante los estímulos dependerán de las diferencias individuales, dados los condicionamientos pasados, las vulnerabilidades determinadas genética o constitucionalmente y los recursos biosicosociales de cada individuo en particular.

Pueden darse alteraciones en distintos niveles: en el de sistemas, en el celular (grupos de neuronas y circuitales) y en el molecular (sustancias, neurotransmisores). Podría decirse que una alteración molecular afectará a las neuronas de ese sector y a la función que desempeña cada sistema neuronal, lo que se manifestará como síntomas depresivos.

Mediante técnicas inmunohistoquímicas se ha podido observar en pacien-

tes depresivos un aumento del gen para CRH (factor liberador de corticotrofina) en el hipotálamo y en el locus coeruleus.

En estudios post-mórtem en pacientes depresivos se constató un aumento del CRH. También se observó que inyectándose CRH en ratas aparecían síntomas semejantes a los que se dan en general en los cuadros depresivos (disminución del sueño, del apetito, de la libido).

Asimismo, en niños víctimas de abuso o negligencia se aprecia un aumento de la actividad del CRH y de la expresión del gen, que persiste hasta la adultez y los hace más vulnerables a estresores menores.

En ratas separadas de las madres en sus primeros diez días se observó también un aumento del CRH cerebral y del ACTH, que se mantuvieron a lo largo del tiempo.

El CRH se encuentra incrementado en el LCF (líquido cefalorraquídeo) de pacientes depresivos por un hiperfuncionamiento del eje HPA. Esto acarrea un exceso de glucocorticoides en el organismo y una desensibilización de los receptores.

En el eje HPA y en la función inmunitaria, el CRH es una molécula que cumple un papel coordinador fundamental.

Se conoce que los receptores en los linfocitos (células inmunitarias) son capaces de recibir señales nerviosas y endócrinas que modifican la respuesta inmune. Se ha comprobado, a su vez, que el cerebro detecta señales liberadas por un sistema inmune activado. Es decir que por mutuas intermodulaciones se modifican funciones neurales, endócrinas y del comportamiento.

Distintas investigaciones han demostrado la incidencia en el funcionamiento humano de factores psicosociales y del comportamiento, incluyendo el sentimiento de bienestar y los eventos estresantes de la vida.

El estrés crónico produce alteraciones en el eje HPA y alteraciones en la inmunidad humoral y celular, así como una mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas, autoinmunes y neoplásicas.

El CRH constituye también una señal que participa en determinadas conductas, como la disminución de la libido y el apetito, el incremento de la ansiedad, de la motilidad, efectos metabólicos periféricos a partir de la secreción de ACTH y de corticoides por las adrenales, gluconeogénesis, lipólisis, insulinoresistencia, etcétera.

Se da, además, un efecto de *activación mutua entre el hipotálamo y el locus coeruleus*, es decir que las catecolaminas activan la producción de CRH y este la de catecolaminas, cuyas alteraciones en la depresión son ya muy conocidas y objeto de tratamiento farmacológico.

Hay también una intermodulación de ambos ejes y se ha podido observar, por ejemplo, cómo el aumento de la serotonina producido por los tratamientos vuelve a la normalidad a los receptores de CRH.

Por la activación simpática aparecerán, además, efectos en la presión arterial, cardiovasculares, etcétera.

A principios del ochenta, en los Estados Unidos se realizaron investigaciones que relacionaron los síntomas del estrés y la depresión mayor. Se encontró que en ambas situaciones aparecía un incremento del alerta, focalización de la atención en el elemento desorganizador, supresión de las conductas alimenticias y reproductivas.

En suma, una inhibición de lo no adaptativo para enfrentar la amenaza. Pero este mecanismo adaptativo, en caso de perdurar, se disregula (fenómeno de *down regulation*), produciéndose desensibilización y alteración de los receptores.

La depresión podría verse como una respuesta generalizada al estrés, tomando este concepto en toda su complejidad y considerando la intermodulación de los distintos factores biológicos, genéticos y adquiridos, psicosociales y espirituales.

La depresión puede cursar con síntomas en cierta forma opuestos: insomnio o hipersomnias, anorexia o apetencia excesiva. Al no poder el individuo con sus recursos defensivos contrarregular o frenar la respuesta a los estímulos estresantes, o al contrarregularla excesivamente, aparecerán síntomas a veces opuestos, según una u otra situación.

La depresión melancólica con un sistema CRH hiperfuncionante aparecería con una respuesta no frenada frente la activación desencadenada ante una situación crónica de estrés. La vigilancia deviene en hipervigilancia e insomnio; la cognición, la memoria y la atención se focalizan excesivamente sobre ideas depresivas, influyendo sobre la capacidad de recordar, aprender, resolver problemas, etcétera. En esta situación podrán aparecer ansiedad, culpa, autorreproches, reproducción inhibida, anorexia e insomnio como respuestas excesivas adaptativas frente al estrés.

En la depresión atípica encontraremos un CRH hipofuncionante y síntomas como apatía, letargia, pasividad, hiperfagia e hipersomnias por una contrarregulación excesiva.

En otro trabajo se midió el volumen del hipocampo en pacientes con depresión mayor y grupos control, y se constató que, a mayor tiempo de depresión, menor volumen del hipocampo (este disminuye la actividad del eje HPA).

Se sabe que el aumento crónico de glucocorticoides que se produce con la activación del eje HPA produce atrofia o muerte celular. Se ve un aumento en la vulnerabilidad a noxas (hipoxia, isquemia, hipoglucemia); la atrofia se produce en la zona del hipocampo.

Aspectos psicológicos

Hemos planteado que, así como un virus, un factor tóxico o cualquier otro elemento pueden alterar nuestra homeostasis, también las emociones constituyen estímulos que impactan en nuestro sistema nervioso.

Hans Selye, en 1936, habló del estrés como el conjunto de modificaciones que se producen para adaptarse a una situación. El sistema neurovegetativo y el eje HPA son los principales implicados en las respuestas de estrés.

Pero el estrés crónico produce, como se ha mencionado, una desensibilización de los receptores, alterando el freno de la respuesta adaptativa y conduciendo así a la enfermedad.

Las experiencias tempranas impactan nuestro sistema nervioso central y producen modificaciones proteicas, neuronales y en las vías sinápticas y circuitos neuroinmunoendócrinos. Si estos estímulos son suficientemente intensos y repetidos, esas modificaciones perdurarán, facilitando ulteriores respuestas en el mismo sentido.

Los sentimientos de angustia y las ansiedades producidas por la vivencia de fallas empáticas desencadenarán una respuesta de estrés desde el sistema nervioso central que repercutirá sobre todo el organismo.

Esto nos permite comprender la importancia de las experiencias tempranas en la facilitación o determinación de una mayor vulnerabilidad para el padecimiento de alteraciones neuroendócrinas y cuadros depresivos como respuesta a situaciones estresantes.

En investigaciones de laboratorio animal se pudo ver la incidencia de los cuidados maternos en ciertos cambios producidos a largo plazo. Se ha observado, por ejemplo, que las crías que recibieron mucho afecto, presentan en situaciones de estrés un bajo nivel de ACTH y cortisol plasmático. Lo contrario ocurre con las que tuvieron pocas caricias. Otros trabajos mostraron la relación entre el mayor nivel de caricias y un mayor crecimiento de células hipocámpicas.

Estos estudios demuestran la incidencia de las experiencias tempranas en la determinación de la vulnerabilidad ante el estrés. Ello daría un sustento fisiológico a lo descrito por Spitz en la depresión anaclítica de los niños en situación de hospitalismo.

Otras investigaciones han permitido observar que las pérdidas o separaciones parentales en la infancia o en la adolescencia determinan una sensibilidad en los receptores, de manera que, posteriormente, las ideas o imágenes asociadas a estas emociones ya vivenciadas pueden operar como estímulo condicionado y desencadenar un episodio depresivo.

Todo esto estaría relacionado con los procesos de memoria y de plasticidad neuronal, pero no se apunta a explicaciones causales sino a dar cuenta de la complejidad de estos procesos y de las infinitas intermodulaciones biológicas y psicosociales, de factores conscientes e inconscientes, espirituales, ecológicos, cronobiológicos, temporales y espaciales.

Es esta una de las razones que explicaría el hecho de que, luego de varios episodios depresivos, ya no sean necesarios grandes estresores para ocasionar una recaída.

Es más fácil encontrar factores estresantes que precipitaron un cuadro depresivo en los primeros episodios que en los ulteriores.

Desde el psicoanálisis, hace cien años, Freud describió su concepto de las *series complementarias*: los factores hereditarios, sumados a los intrauterinos, forman el *factor constitucional*, y este junto con las experiencias infantiles conforman el *factor disposicional* o la *predisposición*. Estos factores constitucionales y disposicionales, unidos al desencadenante actual de un estado de estrés, determinarían la enfermedad actual.

Por ello, cuanto más tenga un individuo de trauma en la infancia, menos necesitará de graves experiencias para deprimirse. Por el contrario, cuanto más sano y armonioso haya sido el transcurrir de su vida, más grandes y severas deberán ser las situaciones que lo afecten negativamente.

Lo genético, las experiencias tempranas traumáticas —por demasía, por carencia o por ser dañinas o inadecuadas—, facilitarán los efectos depresores de los estímulos actuales.

Los estímulos o factores desencadenantes producirán efectos diferentes según el terreno con el que interactúen, es decir, según los recursos biopsicosociales y espirituales de cada individuo. Estos, además, estarán expuestos a variantes temporoespaciales: serán diferentes en distintos momentos de su vida y en distintos espacios.

Para crecer saludablemente se necesita afecto, al igual que para recuperarse de distintas alteraciones. El afecto es un concepto antropológico, una necesidad humana que se puede contemplar desde la química y desde la relación de encuentro con un *otro* significativo o investido de emoción para el sujeto.

Desde distintas teorías se observa que el hombre evoluciona pasando por etapas que llevan a la resolución de determinadas tareas:

- superación del narcisismo;
- reconocimiento del otro como autónomo e independiente;
- aceptación de la alteridad (el otro no es una prolongación de mi ser que hace todo lo que deseo);
- aceptación de la insuficiencia, saliendo de la omnipotencia y tomando conciencia de la necesidad de otros;

- aceptación de la finitud;
- aceptación de la diferencia sexual.

Para ello es necesario un aparato psíquico mental, memorias de experiencias y de personajes.

En su desarrollo, el aparato mental deberá atravesar distintos duelos. El duelo es una reacción normal a una pérdida; por ejemplo, el pasaje de un vínculo simbiótico con la figura materna a un proceso de separación-individuación, roles que se van perdiendo en distintas etapas evolutivas, etcétera.

El niño necesitará de las figuras parentales u otras figuras compensatorias para poder elaborar estas pérdidas y ser contenido. Así, se irá alejando de una etapa narcisista y omnipotente e irá transitando por el proceso de separación-individuación. Ello se irá dando a través de una frustración óptima, frustraciones graduales tolerables de acuerdo con los recursos y potenciales que ha ido desarrollando.

Si en la infancia hubo graves fallas empáticas, se vivenciaron situaciones traumáticas (abusos, separaciones tempranas, etcétera) o, por el contrario, el niño fue impedido de ejercitar la elaboración gradual natural ante las pérdidas, como consecuencia de conductas parentales sobreprotectoras excesivas, el narcisismo quedará sin elaborar.

Este niño entonces pretenderá, por ejemplo, que los objetos lo gratifiquen constantemente, o no podrá concebir el objeto como perdible, al ser el suministro para su autoestima. Esa dependencia puede llevar a una agresión contenida ante el temor de perder el objeto.

Muchas veces el deprimido vuelca su agresión sobre el entorno a través de la depresión, produciendo rechazo.

El individuo duelante que ha podido elaborar adecuadamente distintas pérdidas a lo largo de su vida, al perder a un ser querido o una función, podrá incorporar los aspectos positivos del otro a la estructura y memorias del funcionamiento de sí. Dirá, por ejemplo: "se fue pero conservo su legado".

El duelante puede incorporar así distintos aspectos a sus memorias y nutrir su autoestima. El deprimido tendrá ideas devaluativas. La agresión, como dice Freud, se vuelve sobre sí mismo.

La autoestima no sería sino memorias de apoyo y estímulo que nos permiten eventualmente elaborar nuevas pérdidas y seguir contenidos por esas memorias que nos sostienen. Esas memorias serían fundantes, lo que no es lo mismo que determinantes.

En 1917, en *Duelo y melancolía*, Freud definió la depresión como "la reacción a la pérdida real o imaginaria de un objeto o de una abstracción que ha tomado su lugar". La reacción aludiría al cómo se organiza la manera en que la pérdida es sentida.

En 1926, en *Inhibición, síntoma y angustia*, Freud destaca "la insatisfacible carga de anhelo", un deseo hacia un objeto no realizable y, como consecuencia de ello, el sentimiento doloroso, el afecto depresivo.

Puede tratarse de una pérdida a partir de las discrepancias entre el ideal y la realidad, asociándose a sentimientos penosos y traumáticos, lo que facilita una respuesta depresiva.

Estas resignificaciones desde la historia personal traumática se darían a nivel psíquico, pero hemos podido ver cómo las inscripciones psíquicas se corresponden con inscripciones biológicas que propulsan también determinadas respuestas.

Si ciertas circunstancias o acontecimientos vitales pueden generar un cuadro depresivo es porque son capaces de activar algunos de los circuitos que conducen a la depresión.

La predisposición a la depresión podría estar dada por la fijación a experiencias de impotencia. La no realización de deseos podrá traer sentimientos de desesperanza o representación de la falta de poder del sujeto. De ahí la inhibición y la abulia, componentes centrales de la depresión.

Estos deseos podrán ser de satisfacción pulsional, o de apego y de fusión, narcisistas de reconocimiento y valoración o relacionados con el bienestar del objeto (culpabilidad por daño al objeto).

Será necesario indagar acerca de los factores interactuantes que contribuyen a crear el presente sentimiento de impotencia y desesperanza y los que lo sostienen en la actualidad.

Dice H. Bleichmar que las depresiones no deben entenderse exclusivamente en una dimensión histórico-biográfica, sino también como procesos actuales que mantienen las condiciones generadoras de la depresión.

Por ello será necesario ver para cada paciente en particular el área prevalente que contribuye a crear el presente sentimiento de impotencia y desesperanza y conocer los factores que lo sostienen en la actualidad.

Aspectos terapéuticos

La repetición de un estímulo produce cambios sinápticos, químicos, neuroplásticos y biomoleculares. Los antidepresivos producirán modificaciones en el nivel biológico que se manifestarán en general a los 20 días de tratamiento, y la continuidad de este será necesaria durante cierto lapso para que perduren las modificaciones obtenidas.

El abordaje psicoterapéutico, las psicoterapias, los estímulos psicológicos, la palabra que vehiculiza afectos producen también efectos biomoleculares.

En el proceso de acompañar al paciente en el revisar su historia se va construyendo una nueva concepción y manera de reaccionar emocionalmente.

Determinados mecanismos defensivos que se implementaron en ciertos momentos de la vida pueden ser sustituidos por mecanismos más sanos y beneficiosos según la situación actual. Se amplía la gama de alternativas, pudiendo salir de la repetición, habilitándose otros circuitos y respuestas emocionales y conductuales.

Por ello, la terapia combinada que conlleve cambios en la manera de conectarse con la realidad será beneficiosa en este sentido.

El tipo de tratamiento farmacológico y psicoterapéutico variará según las características del cuadro y la sintomatología depresiva.

La sistematización del abordaje farmacológico o psicoterapéutico durante cierto período se hace necesaria para posibilitar que las nuevas inscripciones físicas o psíquicas perduren.

Una persona que tuvo un episodio depresivo mayor tendrá un 40% a 60% de probabilidad de repetirlo, y en un segundo episodio hasta un 70% de hacer un tercero.

Al disminuir los síntomas se corresponderá una disminución de la hiperactividad del eje HPA, que ante una recaída volverá a activarse.

Los antidepresivos tienen también un efecto protector para el trofismo normal de las neuronas de esta zona y producen una disminución de los glucocorticoides en sangre, con lo que aumenta la supervivencia y el trofismo de las neuronas hipocámpales.

Permitirían la proliferación dendrítica de las neuronas del hipocampo y el establecimiento de nuevas conexiones interneuronas, logrando revertir en cierta forma los efectos nocivos anteriores.

Incrementan además la serotonina y la noradrenalina, estimulan la cadena de segundos mensajeros y restituyen el efecto trófico y la función de remodelado sináptico de estos factores de protección neuronal.

Por todo lo planteado, queda clara la importancia de un tratamiento combinado para el logro de un efecto sinérgico.

Al habilitarse nuevos circuitos y producirse modificaciones biomoleculares, estas nuevas inscripciones facilitarán repuestas diferentes en el futuro, desactivando las anteriores.

Las terapéuticas, tanto farmacológicas como psicodinámicas, posibilitarían un reaprendizaje y una reformulación neuroplástica y conductual, en concomitancia con la incorporación de otros estímulos que se evalúen beneficiosos según las características de cada sujeto.

Bibliografía

- ARIAS, ARTZ, BONET, COSTA, GARCÍA BADARACCO, MOGUILLEVSKY: *Estrés y procesos de enfermedad*. Biblos, Buenos Aires, 1998.
- AFONZO, Yashmin, y DUBOURDIEU, Margarita: "Los factores emocionales y las funciones inmunitarias". *Psicología Médica. Temáticas II*, Sociedad Uruguaya de Psicología Médica y Medicina Psicosocial, Montevideo, 1996.
- BIONDI, M., y PICARDI, A.: "Psychological stress and neuroendocrine function in humans. The last two decades of research". *Psychotherapy and Psychosomatics* n° 68, 1999, pp. 114-150.
- BLEICHMAR, Hugo: *La depresión, un estudio psicoanalítico*. Nueva Visión, Buenos Aires, 1982.
- BLEICHMAR, Norberto, y LIEBERMAN, Celia: *El Psicoanálisis después de Freud*. Buenos Aires, Paidós, 1998.
- BOLLAS, Christopher: *La sombra del objeto. Psicoanálisis de lo sabido no pensado*. Buenos Aires, Paidós, 1991.
- BONET, Luchina: "Psiconeuroinmunoendocrinología". *Vertex*, Buenos Aires, 1995.
- CHEVNIK, Lancemestre: *El pensar actual en psicósomática*. Instituto de Psicósomática, Buenos Aires, 1993.
- CODERCH, J.: *Psiquiatría dinámica*. Herder, Barcelona, 1991.
- FAINBOIM, L.; SATZ, L., y GEFFNER, J.: *Introducción a la inmunología humana*. Ed. de los autores, Buenos Aires, 1999.
- FREUD, S.: "Duelo y melancolía" (1914-1916). *Obras completas*, vol. XIV. Amorrortu, Buenos Aires, 1972.
- JEAMMET, R.: *Psicología médica*. Masson, Barcelona, 1998.
- KOHUT, H.: *La restauración del sí mismo*. Paidós, Barcelona, 1997.
- MARTY, P.: *La psicósomática del adulto*. Amorrortu, Buenos Aires, 1992.
- MOGUILLEVSKY, J.: *Fisiología endócrina y de la reproducción*. Ed. del autor, Buenos Aires, 1999.
- MORIN, E.: *Introducción al pensamiento complejo*. Barcelona, Gedisa, 1994.
- SIMONTON, MAETHEWS y CREIGHTON. *Recuperar la salud*. Madrid, Raíces, 1988.

Resumen

La expresión de la conflictiva psicológica se da conjuntamente con trastornos orgánicos, así como las patologías con síntomas predominantemente orgánicos cursan con alteraciones psíquicas y de las relaciones personales. Comprender la complejidad del funcionamiento del ser humano, constituido por una red arboriforme de circuitos interconectados e intermodulaciones recíprocas de los sistemas nervioso, inmune y endócrino, lleva a superar la falsa dicotomía entre enfermedades físicas y enfermedades mentales. El ser humano como

unidad psicosomática debe ser comprendido, además, como un sistema abierto, que forma parte de sistemas mucho más complejos. Por ello, el abordaje de la depresión debe integrar los aportes de las distintas miradas que buscan comprender cómo los componentes biológicos, psicológicos, sociales y espirituales se conjugan y dan lugar a este proceso. Con este enfoque, el PNIE plantea la multifactorialidad y se aleja de una concepción de causalidad lineal psicogénica u organogénica, de una visión reduccionista en el estudio de los fenómenos de salud y enfermedad.