

**UAB**

Universitat Autònoma  
de Barcelona

# Máster de Paidopsiquiatría y Psicología de la Infancia y de la Adolescència

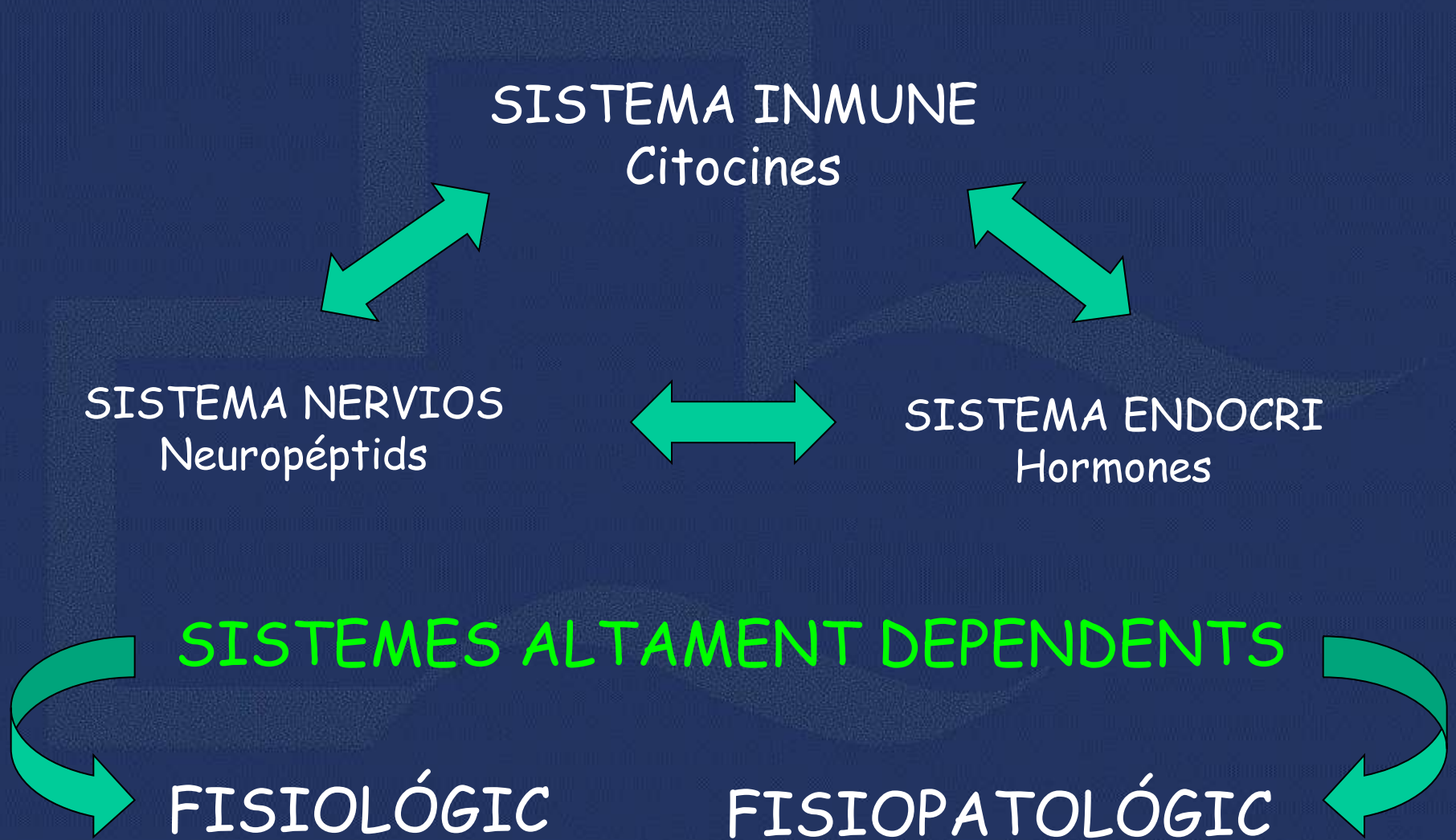
Prof. Dr. Josep Tomás Vilaltella

*Dr. Jordi Sasot Llevadot*  
*Psiquiatra Infanto-Juvenil*

*Unitat de Paidopsiquiatría. Centre Mèdic Teknon. Barcelona*  
*[sasot@dr.teknon.es](mailto:sasot@dr.teknon.es)*

ASPECTES PSICONEUROINMUNOLÒGICS  
DEL DESENVOLUPAMENT  
PSICONEUROINMUNOLOGIA

# PSICONEUROINMUNOLOGIA





# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## CONCEPTE DE SISTEMA INMUNE (S.I.)

ES UN SISTEMA PLURICELULAR DESTINAT A DIFERENCIAR LES MOLÈCULES AMB ACTIVITAT CONEGUDA PROPIES DE LES NO PROPIES O PROPIES AMB ACTIVITAT DESCONEGUDA.

LA SEVA FUNCIOÉ ES DEFENSAR EL NOSTRE ORGANISME DELS INVASORS EXTERNS O INTERNS DESCONEGUTS A NIVELL MOLECULAR O PER LA SEVA ACTIVITAT.

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## CONCEPTE DE INMUNITAT

CAPACITAT DE RESISTÈNCIA DEL COS HUMÀ  
DEVANT DE LES MOLÈCULES EXTRANYES

SEMPRE DISPONIBLE

TIPUS 1: INNATA



ENTRA AMB ACCIÓ AL MATEIX  
TEMPS QUE HO FAN LES  
MOLÈCULES INVASORES

INESPECÍFICA

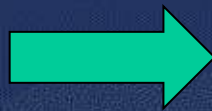
# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## CONCEPTE DE INMUNITAT

CAPACITAT DE RESISTÈNCIA DEL COS HUMÀ  
DEVANT DE LES MOLÈCULES EXTRANYES

NO INMEDIATA

TIPUS 2: **ADQUIRIDA**



ENTRA AMB ACCIÓ DESPRÉS  
D'UN TEMPS DE LATÈNCIA  
EN QUE IDENTIFICA AL INVASOR

ESPECÍFICA



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## CONCEPTE DE INMUNITAT

CAPACITAT DE RESISTÈNCIA DEL COS HUMÀ  
DEVANT DE LES MOLÈCULES EXTRANYES

TIPUS 1: INNATA



PELL-MUCOSES

FAGOCITS { MONOCITS  
NEUTRÒFILS  
CEL·LULES NK

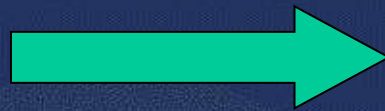
ANTICOSSOS NATURALS

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## CONCEPTE DE INMUNITAT

CAPACITAT DE RESISTÈNCIA DEL COS HUMÀ  
DEVANT DE LES MOLÈCULES EXTRANYES

TIPUS 2: **ADQUIRIDA**



LINFCITS T

LINFCITS B

FAGOCITS {  
MONOCITS  
NEUTRÒFELS



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## LINFA I ÒRGANS LINFOIDES

LES CEL·LULES DEL S.I. ES  
TROBEN CIRCULANT PER LA  
SANG, LA LINFA O FIXATS EN  
ELS ÒRGANS LINFOIDES

LA CIRCULACIÓ DE LA LINFA  
ES PARALELA A LA SANGUÍNEA  
MITJANÇANT ELS VASOS  
LINFÀTICS QUE DESENBOCAN  
A LES VENES SUBCLAVIES

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## LINFA I ÒRGANS LINFOIDES

### ORGANS LINFOIDES PRIMARIS

TIMO

```
graph LR; T[TIMO] --> T1[GENERA LINFOCITS T]; M[MÉDULA ÓSEA] --> T2[GENERA EL RESTE DE LES CEL.LULES DEL S.I.]
```

GENERA  
LINFOCITS T

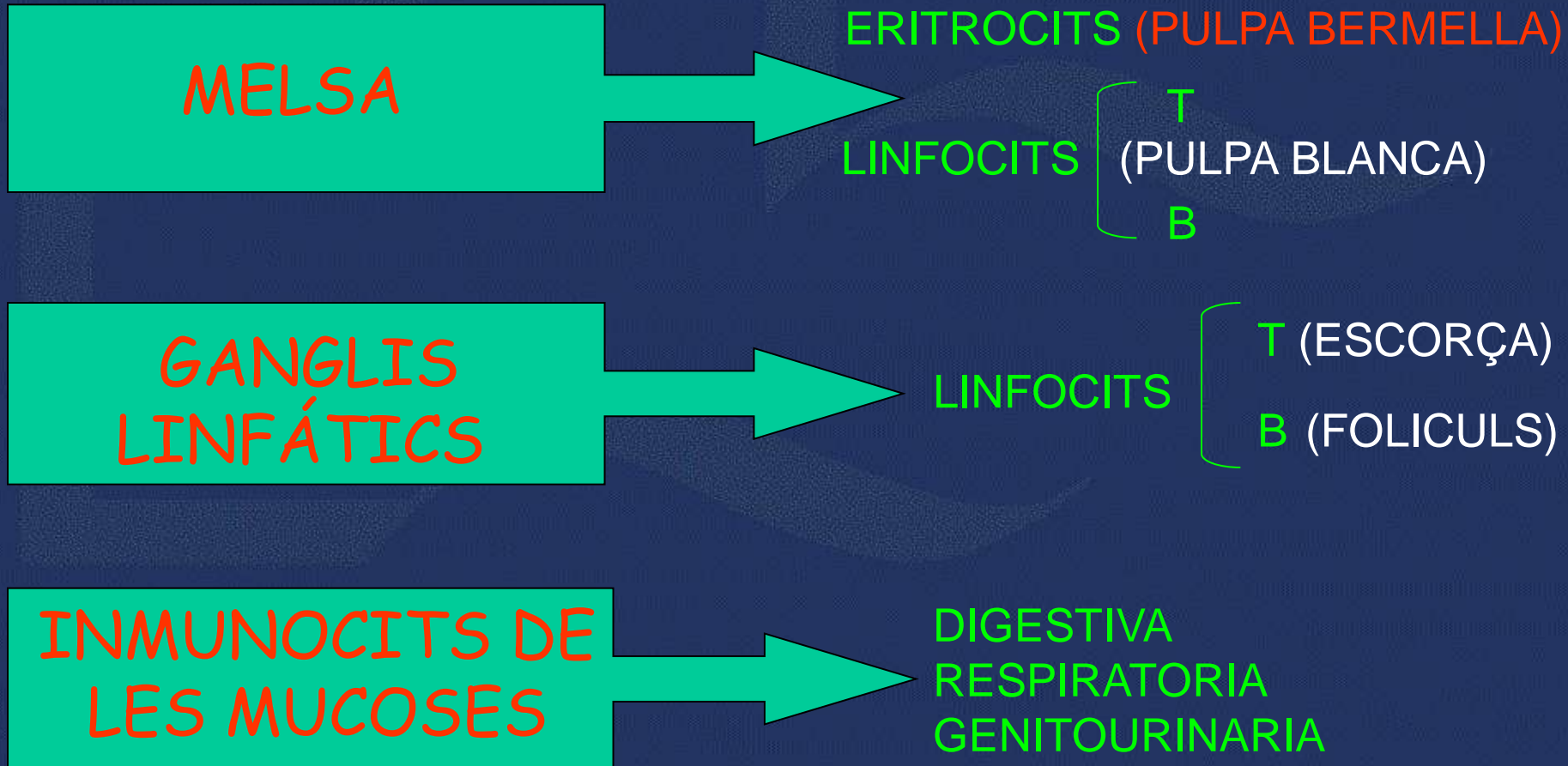
MÉDULA ÓSEA

GENERA EL RESTE  
DE LES CEL.LULES  
DEL S.I.

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## LINFA I ÓRGANS LINFOIDES

### ORGANS LINFOIDES SECUNDARIS





# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## EVIDENCIES DE LES INTERACCIONS ENTRE EL S.N. I EL S.I

EL LINFOCITS PRODUEIXEN NEUROPEPTIDS

ELS LINFOCITS ACTIVATS PRODUEIXEN CITOQUINES  
QUE SON PERCEBUDES PEL S.N. E INFLUEIXEN  
EN LA CONDUCTE

LES RESPOSTES INMUNES PODEN SER CONDICIONADES

LA REACTIVITAT INMUNE ES INFLUÏDA PEL ESTRÉS

ELS FACTORS PSICOSOCIALS  
INFLUEIXEN EN LA PROGRESSIÓ  
FAVORABLE O DESFAVORABLE DE LES MALATIES

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

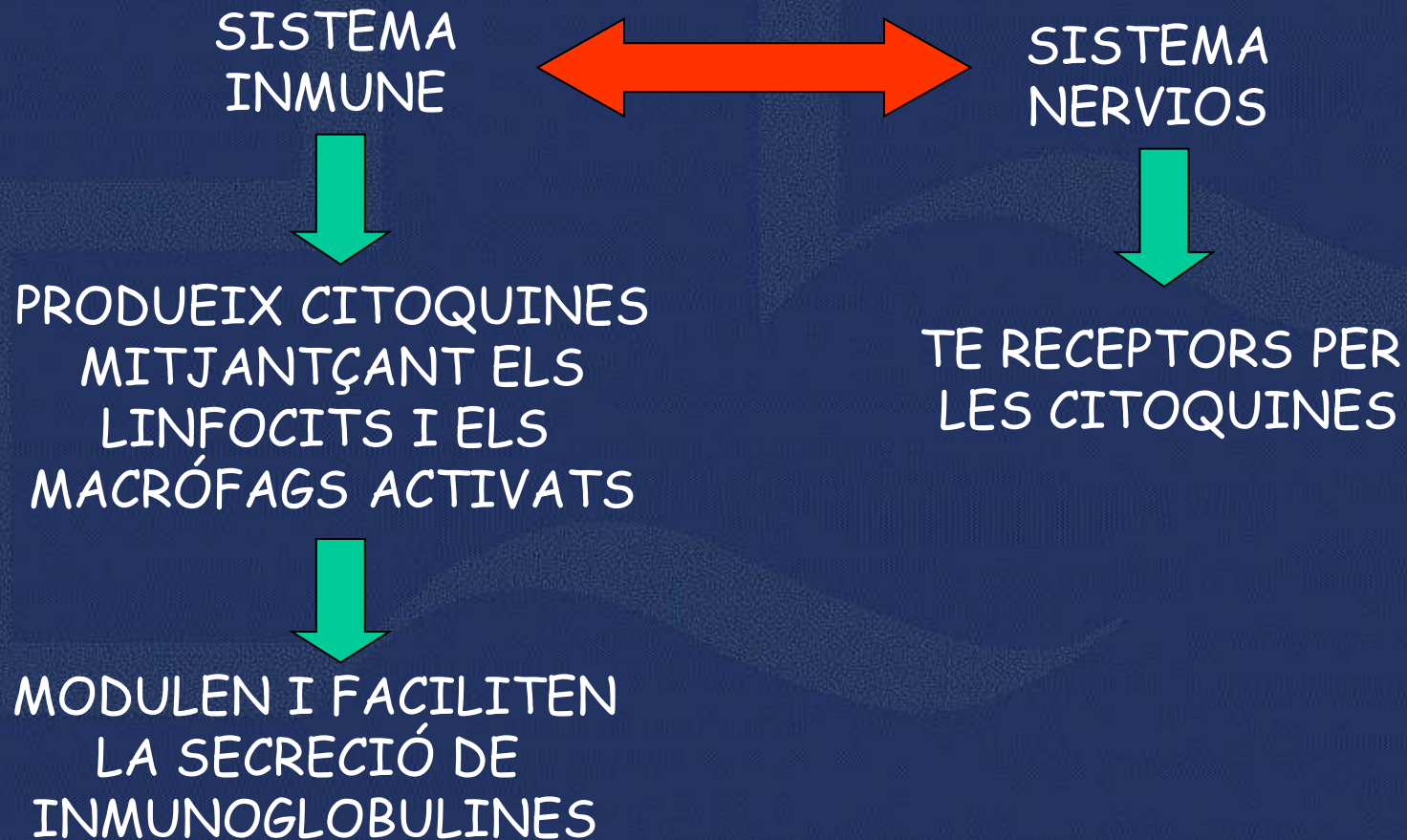
## PROGRESSIÓ DE LES MALALTIES

### PACIENTS TBC AMB O SENSE ESTRÉS



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## COMUNICACIÓ ENTRE EL S.N. I EL S.I.





# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## COMUNICACIÓ ENTRE EL S.N. I EL S.I.



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

La **psiconeuroimmunologia** és el camp científic transdisciplinari que investiga les interaccions entre el cervell i el sistema immune i les seves conseqüències clíniques

És comunment coneguda pel nom de psiconeuroimmunologia "**PNI**".

El psicòleg Robert Ader va inventar el terme a finals de la dècada del 70,

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

Els seus aspectes clínics es relacionen amb l'enteniment dels mecanismes biològics subordinats per la influència de factors psicosocials sobre el començament i curs de les resistències immunològiques i l'entesa de la immunologia, generada en símptomes psiquiàtrics



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

La **xarxa** de connexions que entreteixeixen el S.N.i el S.I. presenta una elevada **complexitat** la qual cosa comporta **dificultats metodològiques** en l'estudi de les seves interaccions presentant les troballes experimentals una baixa homogeneïtat i en dificil la seva replicació.

Les evidències proporcionades pels diversos treballs de investigació permeten concluir el següent:

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

1. - Que les cèl·lules del S.I. tenen receptors per a una àmplia varietat de moléculas reguladas en part pel S.N.:



receptors alfa i beta adrenérgicos, dopamina, serotonina, acetilcolina, histamina, GH, ACTH, prolactina, CRH, substància P, VIP, somatostatina, hormona tiroidea, encefalinas i endorfinas, esteroids adrenals, estrògens i progesterona i andrògens

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

2. - Que la identificació de fibres del S.N. en els teixits limfàtics, es a dir: timo, medul·la ósea, ganglis o melsa, mostra la comunicació directa entre el S.N. i el S.I. i aquest paper sembla correspondre de manera significativa al sistema nerviós vegetatiu.



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

3. - Que les lesions de regions del S.N. en els estudis amb animals portats a terme en la dècada dels 60 evidencien la regulació del S.I. pel cervell. Recordem les lesions a l'hipotàlam anterior que s'acompanyaven d'una disminució de l'activitat de les Natural Killer (NK), de la resposta a mitògens i antígens i del nombre de cèlulas de la melsa i el timo.

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

4. - Una altra evidència que existeix una connexió entre el S.N. i el S.I. és que els processos d'aprenentatge són capaços d'influir el S.I., condicionant-lo, ja sigui potencián-lo o reduint-lo a partir de les experiències de la vida o del condicionament Pavloviá.

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

La investigació en psiconeuroinmunologia ha posat de manifest que les persones que experimenten esdeveniments estressants puntuals (aguts) d'intensitat elevada (per exemple, l'espera del diagnòstic d'una malaltia greu, l'espera d'una intervenció quirúrgica o d'una revisió oncològica), o fins i tot d'intensitat moderada (com els exàmens universitaris), mostren una **reducció** en diverses mesures de la funció immunitària, com la resposta de proliferació dels limfòcits T, el nombre i l'activitat citotòxica de les cèl·lules assassines naturals (NK), el control en estat latent de les infeccions per virus herpes, i alteracions de la producció de diverses citocines.



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

Quan la situació d'estrès es **repeteix** i prolonga al llarg de mesos o fins i tot anys (cas que pot donar-se en situacions com l'atur, el bulling escolar, el dol, la separació o el divorci), les alteracions en la competència de les respostes immunitàries es fan cròniques també.

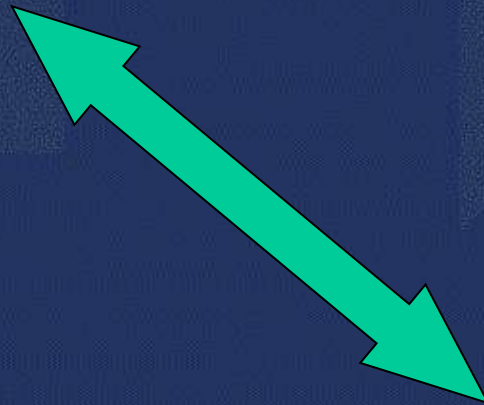
És destacable que aquests canvis poden persistir en alguns casos mesos o anys després d'haver viscut esdeveniments com un terratrèmol, un huracà o el fet d'haver finalitzat la cura d'un familiar.

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

Per la seva part, variables com el suport familiar, escolar i social, o determinats trets de personalitat i estils d'afrontament, poden exercir un **paper modulador** dels efectes de les emocions negatives sobre les respostes immunitàries.

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

VULNERABILITAT



RESILIÈNCIA

Dins el nen petit els factors de predicció  
son molt lábils i fonamentalment  
dependents de la carga genética.



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

Les dades obtingudes per la psiconeuroimmunologia posen de manifest ja de manera sòlida que les alteracions immunitàries degudes a l'**estrès** psicològic poden tenir implicacions clíniques significatives, com a:

1. **Una seroconversió més lenta** i títols d'anticossos més baixos i menys duradors en resposta a diverses vacunacions

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

2. Una **major** incidència i severitat de diverses malalties infecciosas, entre elles infeccions de les vies respiratòries superiors , infeccions per virus herpes e infeccions bacterianes en el curs de la curació d'una ferida cutànea.

Marsland A et al.2002

3. Un **endarreriment del procés de cicatrització** d'una ferida, quantificat en un 24 a 40%

Kiecolt-Glaser R et al.1998

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

ESTRÉS I S.I.



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

Selye, pioner en els treballs sobre l'estrès, va integrar ja en els seus treballs de 1936 el valor del sistema immunitari (atròfia tímica).

Posteriorment Solomon (1964) va explorar les relacions entre estrès, emoció, alteracions immunològiques i la malaltia física i mental.

Resposta inespecífica



Fenómen

psicobiològic complex d'alarma i d'adaptació  
que permet a l'organisme  
fer front a situacions de perill

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

Els estudis sobre els efectes de l'estrès suggereixen que aquest pot alterar el S.I., desenvolupant infeccions, càncer o malalties autoimmunes.



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

En general, podem afirmar que un **esdeveniment estressant** pot afectar al S.I. de dues formes:

- 1.- Produint canvis en la distribució de les cèl·lules a l'organisme, el que influencia la resposta local a un agent patògen
- 2.- Alterant pròpiament la resposta cel·lular (incloent l'expressió del gen del seu receptor)



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

Mitjançant quins mecanismes neuroendocrins s'explica l'acció de l'estrès o de les lesions del S.N. sobre EL S.I.?

Les alteracions neurobiològiques inherents a un trauma vital precoç involucren a:

1. - Eix hipotàlam hipofisari i CRF
2. - El sistema nerviós vegetatiu
3. - El hipocamp

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## Síndrome general d'adaptació (Selye) (I)

Tres fases:



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## Síndrome general de d'adaptació (Selye) (II)

### - Reacció d'alarma

- similar al fight or flight
- Objectiu : movilitzar els recursos del organisme
- 1º arousal por baix de lo normal (dura uns instants)
- 2º ràpidament, arousal puja per dalt de lo normal
  - liberació de hormones
    - » SNS ⇒ médula suprarrenal: catecolamines (A y NA)
    - » eix HPT-HPF-córtico suprarrenal: CRF ⇒ ACTH ⇒ glucocorticoides (cortisol i corticosterona)

**Organisme preparat per fer front al estresor**



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## Síndrome general de d'adaptació (Selye) (III)

- Fase de resistència
  - Objectiu
    - » adaptar-se al estresor
  - el arousal disminueix però roman per a sobre de lo normal
  - se restitueixen les hormones lliberades per las suprarrenals
  - pocs signes d'estrés

↓ de la capacitat per enfrontarse a nous estresors  
⇒ organisme vulnerable a determinades malalties  
⇒ malalties d'adaptació (somatitzacions....)

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## Síndrome general d'adaptació (Selye) (IV)

- Fase d'esgotament
  - » es debilita el sistema immune
  - » es buiden les reserves d'energia del organisme

**Si el estrés segueix  $\Rightarrow$   $\uparrow$  la probabilitat de malalties i també de mort**

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

Estrés agut

Estrés  crònic



PSICONEUROINMUNOLOGIA

ASPECTES CLINICS

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

Perqué son importants  
les interaccions  
entre el S.N. i el S.I.  
per la Psiquiatria?

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

1- Les alteracions immunològiques provocades per l'estrès poden predisposar a alteracions tals com el càncer, les infeccions i les alteracions de l'autoimmunitat.



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

2. - Les alteracions del S.I. poden produir disfuncions del S.N. amb simptomatologia psiquiàtrica (esclerosi múltiple, lupus eritematoso sistèmic, vasculitis, artritis reumatoide...) semblant a la clínica depressiva major o als trastorns per ansietat.

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

3. - Les interaccions entre el S.I. i el S.N. permeteixen models experimentals i perifèrics d'estudi de la patologia psiquiàtrica: Així en la depressió s'han fet servir models amb limfòcits perifèrics, observant-se una disminució en el nombre de receptors pels esteroides adrenals. Un altre receptor limfocític estudiat en la depressió ha estat el beta adrenèrgic que presenta una resposta disminuïda.

Bergquist J, Ekman R, 2001

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

La malaltia psiquiàtrica més estudiada en relació amb el S.I. és la **Depressió Major** (1)

Els estudis immunològics han mostrat reduccions en el número de cèl·lules, en l'activitat NK i en la resposta a mitògens, però aquests estudis no han pogut ser replicats

Com que els deprimits tenen alteracions amb la secreció del **cortisol**

i aquest és un potent regulador de la funció immune podria ser aquesta una via explicativa de les troballes



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

La malaltia psiquiàtrica més estudiada en relació amb el S.I. és la **Depressió Major** (2)

Les situacions d'estrès i depressió s'han associat amb estudis replicats amb empitjorament de trastorns com el càncer i les infeccions

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

La malaltia psiquiàtrica més estudiada en relació amb el S.I. és la **Depressió Major** (3)

Un dels marcadors biològics més consistents de la depressió major és la alteració de la **son** i fonamentalment el despertar precoç.

Els trastorns de la son formen part de la simptomatologia d'entitats discutides com la fibromialgia (pacients que acaben dins la llista d'espera de les consultes psiquiàtriques, etiquetades com neuròtiques) o la Síndrome de Fatiga Crònica.

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

La malaltia psiquiàtrica més estudiada en relació amb el S.I. és la **Depressió Major** (4)

Rogers et al. troben canvis significatius en la funció immune darrera de dies de privació total o fins i tot parcial de la son.

Rogers NL et al,2001



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

La malaltia psiquiàtrica més estudiada en relació amb el S.I. és la **Depressió Major** (5)

Hem d'esmentar els trastorns depressius que acompanyen en ocasions al Lupus Eritematoso Sistémic, Malaltia de Takayasu, Sarcoidosis, Esclerosis Múltiple...., i que en molts casos són la forma inicial de manifestació de una malaltia, amb una absència de resposta completa als tractaments psiquiàtrics habituals.

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## VULNERABILITAT I CONSEQÜÈNCIES NEUROBIOLÒGIQUES A L'ESTRÈS PRIMERENC

*La predisposició genètica acoblada a experiències  
adverses **primerenques** en fases crítiques  
del desenvolupament, indueix a una **vulnerabilitat  
biopsicològica persistent**  
davant dels estímuls de la vida, el que  
porta a una disposició a l'ansietat i a la depressió.*

# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## PERÍODES SENSIBLES DEL DESENVOLUPAMENT

### Període sensible per a l'alteració del neurodesenvolupament

- 1 er Trimestre de gestació (tancament del tub neural)  
(Steg iRapaport, 1975; Miller, 1991; Bayer et al., 1993; Rodier et al., 1997)

### Període sensible per a l'aparició de trastorns

- Creixement del cervell (3 anys)
- Progressiu increment en espesor cortical (2 -4 anys)
- Canvi accelerat en forma i mida de les cèl·lules piramidals (2 anys)
- Mielinització progressiva entre els 2 i 3 anys

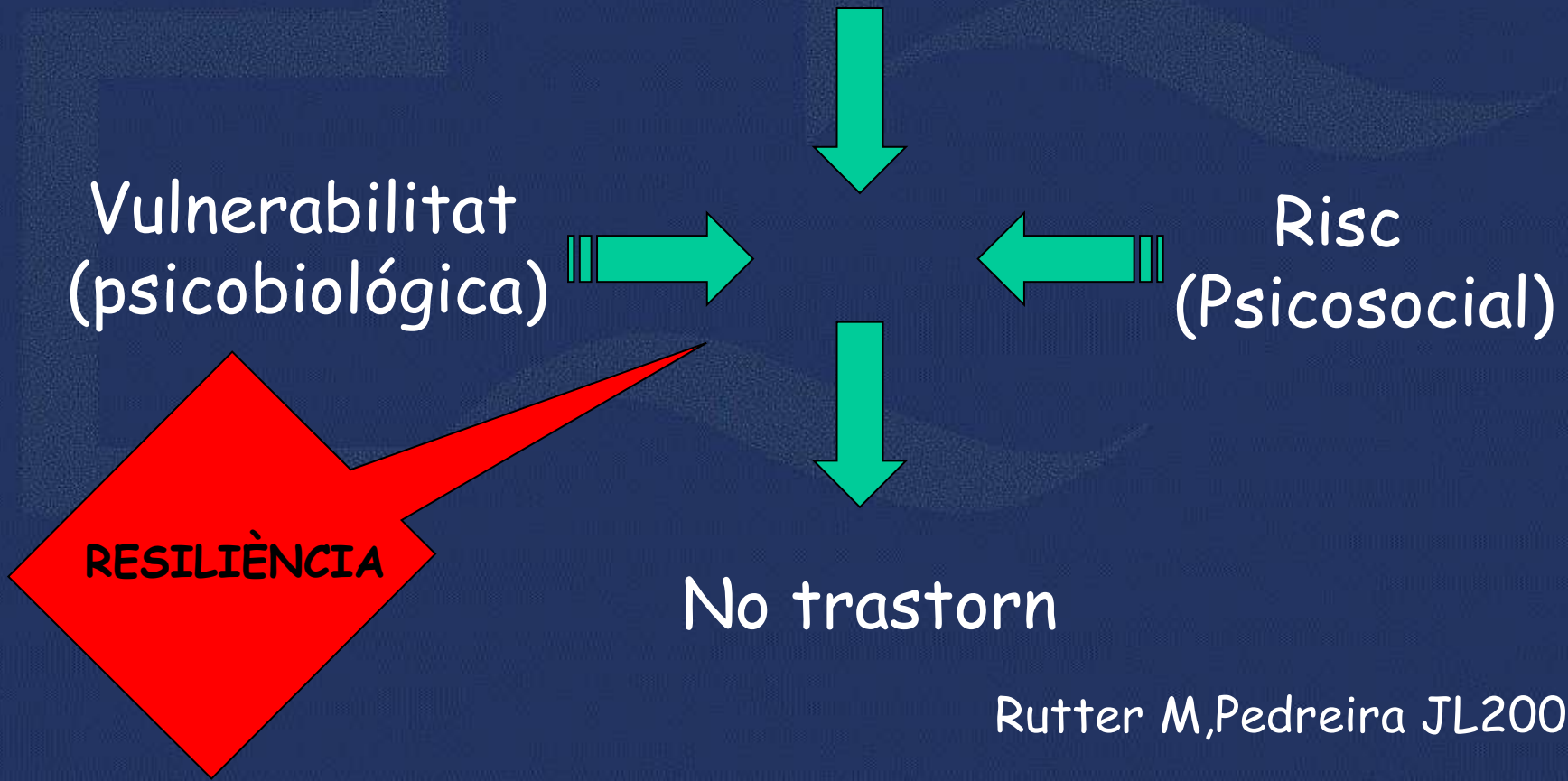
(Rabinovicz, 1986; Brody, 1987; Benes, 1994) \* \* \*



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

## Vulnerabilitat-Risc-Resiliència

Factor desencadenants  
(tòxics, estrès, neurodesenvolupament)



# PSICONEUROINMUNOLOGIA

"Un ànima trista pot matar-vos més ràpidament,  
molt més ràpidament que un microbi"

J Steimbeck

"El microbi no és res, el terreny ho és tot"

Pasteur