

## Psiconeuroinmunología y la investigación en Enfermería: descubrimiento, cambios de paradigma e innovaciones metodológicas

El término “psiconeuroinmunología” (PNI) surgió en la década de 1970 con el trabajo de Robert Ader<sup>(1)</sup> y, desde entonces, se difundió como expresión para designar al campo de la ciencia que estudia de modo interdisciplinario la interacción entre los procesos psicológicos y las funciones neurológicas, endócrinas e inmunológicas, y cómo esta interacción impacta en la salud. En las últimas décadas, un número creciente de investigaciones sobre neuroinmunomodulación ha presentado fuertes evidencias y nuevos *insights* que respaldan este campo emergente de la ciencia, dado que una variedad de estresores físicos y psicosociales-espirituales puede alterar la respuesta inmune mediante vías psiconeuroinmunoendócrinas.<sup>(2)</sup>

Según el *framework* de la PNI, mediadores inflamatorios y otros mediadores inmunes innatos pueden mandar señales al sistema nervioso central (SNC), estimular la producción de citocinas, alterar la función neuronal y desencadenar el “*sickness behavior*” (“comportamiento de enfermedad”) como respuesta adaptativa.<sup>(2,3)</sup> El término *sickness behavior* fue acuñado en 1992 por Stephen Kent y colaboradores<sup>(4)</sup> para referirse al conjunto de alteraciones de comportamiento que acompañaban un gran número de procesos patológicos que sucedían aparentemente sin conexión. Los autores se referían a algunos comportamientos modificados durante las enfermedades, como por ejemplo casos de alteraciones del patrón del sueño y la pérdida aparente de interés por actividades cotidianas y positivas, como la búsqueda de alimento, el contacto social y el interés sexual.<sup>(4)</sup>

Surgida a partir del análisis de procesos infecciosos de varios orígenes, la historia del comportamiento de enfermedad estuvo marcada inicialmente por el estudio de los efectos de productos bacterianos sobre el comportamiento. Entre los productos bacterianos analizados estaba el LPS, un lipopolisacárido de membrana de las bacterias Gram negativas.<sup>(5)</sup> De ahí en adelante, se incluyeron otras situaciones patológicas, como el crecimiento de neoplasias y enfermedades autoinmunes, en la gama de procesos que pueden generar el comportamiento de enfermedad.<sup>(6)</sup>

De modo bastante similar al fenómeno de *sickness behavior* presente en animales de laboratorio, en humanos también se observaron cuadros de fatiga, dolor, insomnio, depresión y trastornos cognitivos en pacientes con

cáncer, que presentaron altos niveles de expresión de citocinas proinflamatorias<sup>(2,6,7)</sup> La instalación del cuadro de *sickness behavior* en pacientes oncológicos culminó en la evolución de un nuevo concepto: el “clúster de síntomas neuropsicológicos”, que es definido como un conjunto de síntomas emocionales o de comportamiento que pueden estar relacionados con la disfunción psicológica o neurológica y que tienden a aparecer en pacientes con cáncer.<sup>(7)</sup>

Cada vez hay una mayor conciencia de que mecanismos biológicos comunes pueden subyacer a la interacción entre el sistema nervioso, endocrino e inmunitario, que orquestan un conjunto de respuestas capaces de instalar cambios de comportamiento y fisiológicos en el organismo animal y humano.<sup>(6)</sup> Estudios que abordan específicamente el *sickness behavior* y los *clústers* de síntomas neuropsicológicos en pacientes con cáncer respaldan la hipótesis de que las citocinas proinflamatorias están relacionadas con los mecanismos biológicos subyacentes en el surgimiento de estos grupos sintomatológicos.<sup>(2,6,7)</sup> La liberación de citocinas, tales como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF- $\alpha$  y IFN- $\gamma$ , deriva en síntomas neuropsicológicos, que incluyen humor deprimido, fatiga, depresión, trastornos del sueño y aumento de la sensibilidad al dolor. Las alteraciones en las citocinas y otros procesos psiconeuroinmunológicos pueden ser críticas para la producción de síntomas y, potencialmente, para su prevención y tratamiento.<sup>(2,6,7)</sup> Por lo tanto, la PNI apoya la idea de que las cascadas de comunicación del sistema inmunitario y el cerebro pueden estar relacionadas con el desarrollo de incontables patologías, así como también con el surgimiento de los *clústers* de síntomas desagradables asociados a su tratamiento, mediados por diversos procesos inflamatorios y neuroinmunoendócrinos.<sup>(2,6)</sup>

Las investigaciones sobre PNI realizadas por el área de enfermería eran relativamente limitadas en el pasado. En Brasil, en uno de los primeros estudios sobre esta temática se analizaron los efectos de la intervención de enfermería-relajación en las células con actividad natural killer en mujeres con cáncer de mama.<sup>(8)</sup> Sin embargo, este tema de investigación se está haciendo cada vez más frecuente a medida que los enfermeros terminan su grado académico adicional en ciencias básicas, lo desarrollan y forman equipos de investigadores de áreas básicas, y a medida que se vuelven más conscientes de las proyecciones de la ciencia de la PNI.<sup>(9,10)</sup> El resultado de estas colaboraciones es un crecimiento sinérgico de la investigación traslacional e interdisciplinaria centrada en la fusión de la dimensión biológica, psicológica y sociocultural de la atención al paciente, con el fin de mejorar los resultados en la salud de estos.<sup>(10)</sup>

Los resultados de las investigaciones científicas llevadas a cabo por enfermeros, de acuerdo con las ciencias básicas, son referencias para el cuidado personalizado. Estos estudios contribuyen con la percepción de las complejas interacciones y variaciones que ocurren en los sistemas biológicos, que están relacionadas intrínsecamente con el cuidado diario proporcionado a los pacientes.<sup>(9,10)</sup> Los síntomas desagradables, como dolor, fatiga, ansiedad y cambios en los patrones del sueño, entre otros, son relatados diariamente

en la práctica clínica a los profesionales de enfermería, quienes deben estar incentivados a acercarse a las ciencias básicas para comprender cómo el manejo y el cuidado clínico pueden estar influenciados por los descubrimientos realizados en las mesas de laboratorio. De esta forma, es importante que el enfermero participe e identifique estrategias para estimular la investigación traslacional a partir del ámbito de la práctica profesional a fin de ayudar a comprender los mecanismos fisiopatológicos subyacentes asociados a estos síntomas, con el objetivo de intervenir de forma efectiva.<sup>(10)</sup>

El profesional enfermero se encuentra en una posición ideal para desarrollar intervenciones personalizadas, ya que claramente son los profesionales que están en la línea de frente del cuidado, brindando atención continua a los pacientes. Además, a los enfermeros se les exige una atención integral hacia los pacientes, con la utilización de la mejor evidencia de la literatura científica, tanto para el manejo de los *clústers* de síntomas neuropsicológicos, como para que se involucren en un ciclo continuo de actualizaciones y nuevas aplicaciones en la práctica clínica, con el objetivo de una intervención personalizada hacia el paciente. Es importante considerar el proceso de educación permanente para el profesional de enfermería a fin de capacitarlo para las nuevas demandas provenientes de la PNI, por ejemplo, frente a las nuevas tecnologías e información genómica disponible, la comprensión e interpretación de resultados de pruebas de biomarcadores con relación a la eficacia de una variedad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el manejo de los *clústers* de síntomas neuropsicológicos y la administración de terapias dirigidas basadas en la composición genética de cada paciente (farmacogenómica),<sup>(10)</sup> pero siempre teniendo en cuenta el patrón holístico y centrado en el paciente y la familia, con el fin de integrar los nuevos conocimientos en el proceso de enfermería.

Estos aspectos confirman y apoyan la Práctica Basada en Evidencia (PBE), demuestran respeto a la autonomía científica de los cuidados brindados por estos profesionales y proporcionan fundamentos para una atención cualificada. La investigación científica es la gran propulsora de la PBE, ya que mediante descubrimientos científicos se han incorporado intervenciones exitosas y seguras en la práctica clínica. Sin embargo, tanto la PNI como la PBE aún son incipientes en el universo de la enfermería en Brasil. Existe un incentivo hacia los enfermeros para conducir estudios que busquen incorporar e implementar el uso seguro de nuevas prácticas y procedimientos para acciones de prevención, promoción y recuperación de la salud. La aplicación de los descubrimientos y resultados de las investigaciones realizadas por enfermeros promueven la científicidad y la autonomía del cuidado brindado por el enfermero al cliente y su familia.

Los estudios en el área de PNI tienen el potencial de validar aspectos del cuidado que los enfermeros ejercen intuitivamente en beneficio de los pacientes, además de respaldar, por ejemplo, la implementación del uso de terapias complementarias en la práctica de enfermería con fundamento científico.<sup>(11-14)</sup>

Uno de los principales objetivos de la investigación del PNI es determinar si existe una relación válida entre factores de riesgo y los resultados

inmunológicos. Si, por un lado, los métodos usados en este tipo de análisis no están disponibles fácilmente para los enfermeros investigadores, que en general realizan los estudios con recursos restringidos; por otro lado, los enfermeros utilizan parámetros muy amplios que consideran los cambios fisiológicos dentro de un contexto psicosocial complejo. De este modo, los estudios para analizar el valor de las intervenciones —si se proyectan con una perspectiva integral de la PNI— permitirán que los investigadores enfermeros evalúen lo que estos profesionales afirman que realizan de forma intuitiva, así como qué procesos biológicos y de comportamiento están íntimamente entrelazados y deben ser considerados al brindar cuidados al paciente, a fin de contribuir con calidad y seguridad a su jornada en el proceso salud-enfermedad-cuidado.<sup>(9)</sup>

Actualmente, una de las temáticas más desafiantes para los enfermeros, ya sea en ambientes de investigación o de práctica clínica, es el manejo de los *clústers* de síntomas neuropsicológicos relacionados con diversas patologías.<sup>(2,15)</sup> En general, la mayor parte de las investigaciones en oncología se concentran en el estudio de la prevalencia y del tratamiento de síntomas aislados, en vez de considerarlos de modo aglomerado. Sin embargo, es sabido que, en la práctica clínica, los síntomas raramente se presentan de forma separada. Estos pueden agruparse y crear un efecto sinérgico que lleva a un aumento de su intensidad o a un efecto antecesor, que puede predecir el desarrollo de síntomas futuros.<sup>(2,7,15)</sup>

Los enfermeros investigadores deben ser conscientes y estar sensibilizados a la experiencia de los pacientes con relación a estos síntomas desagradables. El estudio de estos genera oportunidades ricas de investigación, como por ejemplo: a) la trayectoria, el desarrollo y la gravedad de estos síntomas a lo largo del tiempo (tratamiento y postratamiento); b) las interrelaciones entre estos síntomas por grupo de edad, por aspectos socioculturales y espirituales, por diagnóstico y por fase del tratamiento; y c) cómo ocurre la formación de los agrupamientos entre ellos. También hay un gran potencial para el avance de la enfermería mediante estudios que evalúen las vías psiconeuroinmunoendócrinas involucradas en la génesis de estos *clústers* de síntomas.

Dichos estudios podrán proporcionar una base para el desarrollo de futuras intervenciones. El manejo de estos síntomas es una cuestión relevante y un aspecto vital de la práctica de enfermería, dado el importante papel desempeñado en la evaluación clínica, en el monitoreo de los síntomas y de los efectos colaterales de la terapéutica. Hasta que no se realicen estudios más definitivos sobre los agrupamientos de síntomas, los enfermeros deben hacer un seguimiento de los pacientes para observar la coocurrencia de múltiples síntomas y elaborar planes de cuidados personalizados, utilizando la PNI conforme los cuidados para continuar la PBE.

Debido a la conexión aparente entre estos síntomas y los mecanismos biológicos, los estudios que se dediquen a comprender mejor los posibles mecanismos biomoleculares constituyen una importante área de investigación. En el contexto de la enfermería, los estudios que garanticen una mejor

comprensión de la etiología y de los mecanismos psicosociales y biológicos de los *clústers* de síntomas desagradables permitirán que las intervenciones realizadas por enfermeros puedan proponerse con mayor respaldo científico. Una vez que se identifiquen la relación y el nivel de sensibilidad y especificidad de biomarcadores, estos podrán utilizarse en respuesta a intervenciones de enfermería, para que sea posible determinar con precisión su eficacia. En otras palabras, para quién y en qué contexto funcionarán las intervenciones (dosis, tipo y frecuencia), cuándo deberán emplearse (antes, durante o después del tratamiento) y por cuánto tiempo (duración).<sup>(10,16)</sup>

Los enfoques recientes de la PNI muestran un amplio campo de análisis para comprender las conexiones entre los diversos sistemas y los cambios biocomportamentales de pacientes en diferentes contextos. Estas conexiones no deben ser desestimadas ni subestimadas en ningún área de la investigación biomédica, ya que pueden ser responsables de fenómenos aún poco comprendidos. La integración de modelos biológicos y psicológicos está volviéndose cada vez más importante en el proceso salud-enfermedad-cuidado. Además, las intervenciones terapéuticas cuyo objetivo es el eje neuroinmunoendócrino son prometedoras para el cuidado personalizado en salud por su capacidad de interferir en la fisiología del sistema nervioso y endócrino y modular la respuesta inmune.

La comprensión de cómo las vías neuroinmunoendócrinas regulan el desarrollo de la enfermedad, así como los aspectos subyacentes a las terapias específicas, como la inmunoterapia, se impone como una línea divisoria importante para futuras investigaciones. Dicho entendimiento puede contribuir para dilucidar el diagnóstico y el pronóstico de diversas patologías e inclusive ayudar a seleccionar terapias personalizadas y más recomendadas para cada paciente o para cada tipo de enfermedad. Finalmente, se destaca que el campo de la PNI incluye, además de cuestiones científicas, asuntos financieros, éticos, legislativos, reguladores y operativos, que se presentan como desafíos importantes para investigadores traslacionales, a fin de optimizar y posibilitar un proceso de traslación exitoso. A pesar de ser una propuesta desafiante para la enfermería, el camino de la investigación de traslación puede ofrecer beneficios para los individuos y sus familias, especialmente como una poderosa promesa de mejora de calidad de vida.

**Maria Helena Costa Amorim**

*Profesora Titular Visitante de la Escola Paulista de Enfermagem,  
Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.  
<https://orcid.org/0000-0002-4252-7092>*

**Luís Carlos Lopes-Júnior**

*Profesor Adjunto del Departamento de Enfermería, Universidade de  
Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.  
<https://orcid.org/0000-0002-2424-6510>*

### Cómo citar:

Amorim MH, Lopes-Júnior LC. Psiconeuroinmunología y la investigación en Enfermería: descubrimiento, cambios de paradigma e innovaciones metodológicas. *Acta Paul Enferm.* 2021;34:e-EDT1.

DOI: <http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2021EDT1>.



## Referencias

1. Ader R. On the development of psychoneuroimmunology. *Eur J Pharmacol.* 2000;405(1-3):167–76.
2. McDonald GP, O'Connell M, Lutgendorf SK. Psychoneuroimmunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain Behav Immun.* 2013;30 Suppl:S1-9.
3. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46–56.
4. Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13(1):24–8.
5. Renault J, Gheusi G, Aubert A. Changes in social exploration of a lipopolysaccharides-treated conspecific in mice: role of environmental cues. *Brain Behav Immun.* 2008;22(8):1201–7.
6. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun.* 2007;21(2):153–60.
7. Kim HJ, Barsevick AM, Fang CY, Miaskowski C. Common biological pathways underlying the psychoneurological symptom cluster in cancer patients. *Cancer Nurs.* 2012;35(6):E1–20.
8. Amorim MH, Rumjanek V. O efeito da intervenção de Enfermagem relaxamento nas células com atividade natural killer em mulheres com câncer de mama. In: VI Colóquio Pan-Americano de Investigação em Enfermagem. Anais... Ribeirão Preto: 1998; p.344.
9. Langley P, Fonseca J, Iphofen R. Psychoneuroimmunology and health from a nursing perspective. *Br J Nurs.* 2006;15(20):1126–9.
10. Lopes-Júnior LC, Olson K, de Omena Bomfim E, Pereira-da-Silva G, Nascimento LC, de Lima RA. Translational research and symptom management in oncology nursing. *Br J Nurs.* 2016;25(10):S12, S14, S16 passim.
11. Primo CC, Amorim MH, Leite FM. A intervenção de Enfermagem-Relaxamento e seus efeitos no sistema imunológico de puérperas. *Acta Paul Enferm.* 2011;24(6):751–5.
12. Silva HL, Almeida MV, Diniz JS, Leite FM, Moura MA, Bringuento ME, et al. Efeitos da auriculoterapia na ansiedade de gestantes no pré-natal de baixo risco. *Acta Paul Enferm* 2020;33:eAPE20190016.
13. Olympio PC, Lima E, Amorim MHC. Mulher mastectomizada: Intervenções de Enfermagem e atividade natural killer. *Rev Epidemiol Control Infect.* 2014;4(1):7-11.
14. Araújo WS, Romero WG, Zandonade E, Amorim MH. Effects of relaxation on depression levels in women with high-risk pregnancies: a randomised clinical trial. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2016;24(0):e2806.
15. Dodd MJ, Miaskowski C, Lee KA. Occurrence of symptom clusters. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004;2004(32):76–8.
16. Berger AM, Yennu S, Million R. Update on interventions focused on symptom clusters: what has been tried and what have we learned? *Curr Opin Support Palliat Care.* 2013;7(1):60–6.