



Psiconeuroinmunología y Estrés

Psic. Ana Karina D'Orazio Quintero
Psicología Social de la Salud
Abril 2007

Introducción:

La Psiconeuroinmunología (PNI) es una disciplina científica que estudia las interacciones entre la conducta, el sistema neuroendocrino y el sistema inmunológico. Una de sus premisas centrales es que la adaptación fisiológica es el producto de un trabajo de defensa simple e integrado. Cada uno de los sistemas participantes posee funciones especializadas, pero también monitorean y responden a los otros integrantes. Estos conocimientos han llevado a la comunidad científica a modificar y redefinir una serie de conceptos que se creían incuestionables dentro del ámbito médico.

El estudio del estrés ha sido uno de los aspectos más abordados dentro de la PNI, utilizado como una vía para entender la interacción de los sistemas que la integran. Las investigaciones tratan de descubrir de qué manera los eventos estresantes, físicos o psicológicos, afectan el funcionamiento global de los seres vivos, y a través de ellos se han podido determinar las vías a través de las cuales el organismo responde a los estresores para restablecer su homeostasis.

A continuación se ofrece de forma sencilla lo concerniente al nacimiento y evolución de la PNI, las evidencias que explican el efecto fisiológico del estrés y los descubrimientos más relevantes en cuanto a las interacciones evidenciadas entre el sistema inmunológico, el sistema neuroendocrino y la conducta.

Los orígenes:

La noción aparece en la publicación de *Psychoneuroimmunology* en 1981, en un artículo del psicólogo Robert Ader, quien es considerado uno de los padres de esta disciplina. Este autor, en 1970, realizaba estudios de *condicionamiento aversivo* en ratas para medir aprendizaje, utilizando como estímulo condicionado una solución de sacarosa, y como estímulo incondicionado una droga con efectos gastrointestinales (ciclofosfamida – droga inmunosupresora). Como se esperaba, se produjo un condicionamiento aversivo hacia la solución de sacarosa al asociarla a los síntomas gastrointestinales, pero, durante el proceso de extinción de la conducta, el investigador notó que los animales experimentales morían, y que la muerte era directamente proporcional al consumo de la solución. Hipotetizó que adicionalmente al condicionamiento hacia los síntomas gastrointestinales, también se produce un condicionamiento hacia el efecto inmunosupresor de la droga (Ader, 1974).

El inmunólogo Nicholas Cohen se interesó en los resultados de Ader. Juntos repitieron el experimento y midieron la respuesta inmunológica al suministrar sangre de oveja a las ratas, observando la producción de anticuerpos hacia este agente extraño. Los resultados confirmaron la hipótesis: los animales condicionados hacia la droga producían una respuesta atenuada hacia el antígeno suministrado, observándose una respuesta inmunológica normal en el grupo control (Ader 1975, 2000).

Sin embargo, el estudio de las interacciones entre los diferentes sistemas que relaciona la PNI comenzó mucho antes. Entre los estudios más resaltantes pueden citarse los siguientes:

Metal Nikoff y Chorine en 1926, realizaron un condicionamiento que consistía en utilizar estimulación táctil, específicamente *calor*, como estímulo neutro, asociándolo a la inyección de



proteínas extrañas para convertirlo en un *estímulo condicionado*. Exposiciones subsecuentes a éste estímulo condicionado inducía la producción de anticuerpos y otras respuestas de defensa inespecíficas (Sigal 1994; Ader 2000).

Selye en 1950, explicó que las hormonas, principalmente los glucocorticoides, tienen influencia sobre la función inmunológica y el estado de estrés, hipotetizando sobre el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides (Selye 1950; Ader 2000).

Por su parte, entre las décadas de los 50 y 70, el microbiólogo Rasmussen y el psiquiatra Brill junto con sus colaboradores, iniciaron un programa de trabajo sobre estrés y enfermedades infecciosas. Examinaron el efecto de diferentes técnicas (condicionamiento, inmovilización física, shock eléctrico y hacinamiento social) en ratones inoculados con virus de herpes simple, virus de estomatitis vesicular y virus coxsackie B, y en monos con el virus de poliomielitis, con la finalidad de evaluar el desarrollo y el curso de cada enfermedad. En algunos de estos trabajos midieron la producción de anticuerpos e interferón, y demostraron que la susceptibilidad a infecciones virales incrementa o disminuye dependiendo del tipo de estresor al que es sometido el animal (Ader 2000; Rasmussen 1957).

Otro pionero en el desarrollo de la PNI es George Solomon, quien alrededor de 1965, realizó trabajos donde examinaba la historia de vida y las características de personalidad de pacientes con enfermedades autoinmunes. Solomon encontró que el bienestar psicológico parecía tener un efecto saludable para enfrentar la probable predisposición genética a padecer enfermedades autoinmunes (Solomon 1965). Basado en estos resultados fundó un laboratorio de *Psicoimmunología* para estudiar el efecto de manipulaciones conductuales, sociales y endocrinas sobre la respuesta inmunológica contra antígenos bacterianos y virales que inducen tumores y artritis en animales. En la década de los 80 adoptó la perspectiva de la PNI en programas clínicos de trabajo con pacientes con SIDA (Solomon 1969, 1981, 1991, 1996, 2000; Balbin 1999).

Durante la década de los 70, Hugo Besedovsky y sus colaboradores proporcionaron las primeras evidencias de que productos de la activación inmunológica pueden influenciar la respuesta endocrina bajo el control del sistema nervioso central (Besedovsky 1975, 1977a, 1977b, 1979). En 1977 demostraron que luego de un proceso de inmunización se incrementa la activación nerviosa del hipotálamo ventromedial, al mismo tiempo que se alcanza la máxima producción de anticuerpos. El mismo año publicaron datos que sugieren que el sistema inmunológico actúa como un *órgano receptor sensorial*, y que el sistema nervioso central percibe la conducta del sistema inmunológico, reconociendo y respondiendo a sus estímulos. En 1979 demostraron que en respuesta a la estimulación antigénica se produce una elevación de los niveles de glucocorticoides, encargados de prevenir una excesiva expansión de la respuesta de defensa que pueda generar una reacción autoinmune.

Blalock y Smith, entre 1979 y 1984, encontraron que los linfocitos son fuente de liberación de neuropéptidos y hormonas de la pituitaria, tanto en el cerebro como en todo el organismo (Blalock 1980, 1984; Smith 1981).

Para el año de 1987, Berkenbosch y sus colaboradores evidenciaron que los linfocitos activados producen hormonas y neuropéptidos que son percibidos por el sistema nervioso como reflejos del extenso cambio en la respuesta endocrina, autónoma, hipotalámica y conductual. Explicaron que las citoquinas regulan la interacción entre las células del sistema inmunológico, pero también influyen y son influenciadas por el eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal, HPA (Berkenbosch 1987).

Actualmente, es aceptado que los péptidos cerebrales y sus receptores existen dentro del sistema inmunológico y que los productos de la activación del sistema inmune funcionan como neurotransmisores.



Otro aspecto crítico a resaltar es el relativo a las conexiones existentes entre el sistema nervioso y el sistema inmunológico. Bulloch y Moore, en 1981, describieron la inervación desde el tallo cerebral y la médula espinal hacia los órganos linfáticos primarios, especialmente hacia el timo. El mismo año, Felten describió como las fibras nerviosas noradrenérgicas hacen contacto directo con los linfocitos y los macrófagos, y en 1987 demostró que estas fibras nerviosas están localizadas en compartimentos específicos de los órganos linfoides primarios y secundarios, formando uniones con los linfocitos T y los macrófagos (Bulloch 1981; Felten 1987).

En cuanto al aspecto psicológico, Bartrop, en 1977, reportó cambios inmunológicos asociados con el duelo generado por la pérdida repentina de la pareja. Este trabajo estimuló a muchos investigadores hacia los estudios sobre cambios inmunológicos asociados con estados emocionales y experiencias estresantes, particularmente sobre el efecto que ejerce sobre la función inmunológica la pérdida de la pareja y estados afectivos como la depresión (Bartrop 1977; Ader 2000).

Reseñando directamente trabajos relacionados con estrés, Sheridan y sus colaboradores, en 1998, explicaron que situaciones estresantes en ratones infectados con influenza demoran la producción de anticuerpos específicos contra el virus; y en animales inoculados con el virus del herpes simple, suprimen la actividad de las células natural killer (NK) y el desarrollo de los linfocitos T citotóxicos. Padgett et al describen que durante una ruptura de la jerarquía social en colonias de ratas se activa el eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal, y éste reactiva significativamente la latencia del virus del herpes simple en animales previamente infectados. Y Ben-Eliyahu et al, en 1999, encontraron en modelos tumorales sensibles a las células NK, que algunos estresores disminuyen la actividad de estas células e incrementan la metástasis intestinal (Sheridan 1998; Padgett 1998; Ben-Eliyahu 1999; Ader 2000).

A partir de los trabajos publicados hasta la fecha se acepta que el cerebro y el sistema inmunológico se comunican a través del sistema nervioso autónomo y de la actividad neuroendocrina derivada del eje HPA. Ambas vías generan señales químicas que son reconocidas por receptores en la superficie de las células del sistema inmune, y la activación o interrupción de estas señales generan una reacción inmunológica.

La comunicación entre del cerebro y el sistema inmunológico ha permitido aceptar que, tanto el condicionamiento pavloviano como las experiencias estresantes de la vida, influyen la respuesta inmunológica, constituyendo un mecanismo importante a través del cual los factores psicosociales influyen la salud y la enfermedad. Por lo tanto, la PNI proporciona las bases científicas para integrar el aspecto psicosocial de los individuos con sus características fisiológicas, lo que permite estudiar el comportamiento físico y psicológico del organismo durante procesos morbosos.

Estrés:

El estrés, tanto físico como psicológico, ha sido uno de los aspectos más abordados en las investigaciones sobre PNI. Su historia se remonta a 1936, cuando Selye señaló la existencia de un Síndrome de Adaptación Generalizada consistente en la activación sistemática del organismo para responder ante estímulos biológicos, físicos o psicológicos que rompen su homeostasis. Hoy en día estos estímulos son conocidos como *estresores*, y el síndrome es lo que conocemos como *estrés*, definido como un estado en el cual el cerebro interpreta los estímulos percibidos como excesivos y/o amenazantes, respondiendo a ellos de forma generalizada (Habib 2001).

Hay que resaltar que las respuestas adaptativas u homeostáticas de los seres vivos protegen el medio interno de los cambios que puedan afectar la vida de células y/o sistemas corporales.

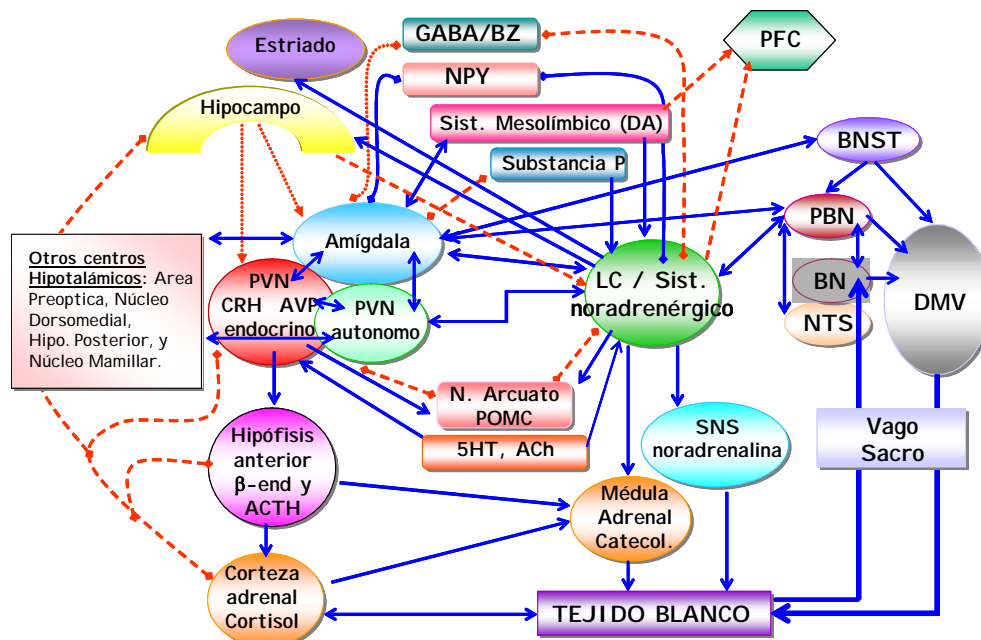


Las respuestas adaptativas a situaciones adversas normalmente son proporcionales a la intensidad del estímulo, y su rango varía de una reacción simple localizada a un estado de activación sistemático que afecta todo el organismo. Cuando un individuo se enfrenta a excesivas demandas o amenazas la respuesta del organismo es lo que caracteriza el estado de estrés.

Durante el estrés el cerebro se enfoca en la amenaza percibida y actúa acorde a ella. Esta condición hace que el organismo ahorre energía, apagando los sistemas no indispensables para la vida (eje reproductivo y de crecimiento), cambiando el funcionamiento de algunos sistemas (gastrointestinal) y aumentando el catabolismo general. La energía es utilizada principalmente para suplir al cerebro, al corazón y a los músculos, y así preparar al organismo para una respuesta de lucha o huida (Habib 2001 y Chrousos 1992). Los cambios fisiológicos durante situaciones estresantes se registran en todo el organismo. Muchas investigaciones realizadas se han centrado en determinar cómo ocurren, y cuáles son las modificaciones que se generan tanto a nivel cerebral, como en todos los sistemas del organismo.

Fisiología del estrés:

El circuito cerebral que inicia y mantiene la respuesta de estrés involucra centros de control cerebral que se ven afectados por una serie de neurotransmisores, neurohormonas, hormonas e interleuquinas producidas tanto a nivel central como periférico. Adicionalmente, la activación de éste circuito afecta y se ve afectada por sistemas periféricos como el eje HPA, el sistema inmunológico, señales sensoriales, etc. Cada núcleo cerebral y cada sustancia poseen una función específica. En la siguiente figura se aprecia un diagrama funcional que señala la mayoría de los núcleos y sistemas que conforman el circuito del estrés (Habib 2001).



Los núcleos que lo conforman son: hipotálamo, pituitaria o hipófisis, corteza prefrontal (PFC), locus ceruleus (LC - Sistema noradrenérgico), amígdala, hipocampo, tálamo paraventricular, núcleo del barrington (BN), núcleo del tracto solitario (NTS) y núcleo dorsomedial del vago (DMV), núcleo parabraquial (PBN), núcleo base de la estría terminal (BNST), subinculum ventral, sistema dopaminérgico y septum lateral. Adicionalmente a los núcleos centrales, la



glándula adrenal funciona como un centro periférico del circuito, siendo uno de los componentes del eje HPA.

Entre las sustancias corporales que activan o inhiben el circuito deben señalarse: hormona liberadora de corticotropina (CRH), anginasopresina (AVP), sustancia P, neuropéptido Y (NPY), gaba, benzodiazepinas, serotonina (5-HT), acetilcolina (ACh), glucocorticoides, adrenalina, noradrenalina y proopiomelanocortina (POMC), péptidos opioides: β -endorfinas, α , β y χ -melanocortina y somatostatina (STS), hormona liberadora de adenocorticotropina (ACTH).

Es indispensable describir los efectos generados por los glucocorticoides, la adrenalina y la noradrenalina, ya que su secreción afecta virtualmente todas las células del organismo (Chrousos 1992).

- **Glucocorticoides:** son secretados por la corteza suprarrenal gracias a la acción del ACTH, y representan el producto final de la activación del eje HPA. Poseen un rol regulatorio clave en el control basal de la actividad del eje y en la finalización de la respuesta de estrés. En un tiempo corto facilitan la adaptación fisiológica; sin embargo, si son secretados de forma prolongada, el proceso produce una pérdida de la homeostasis, caracterizada por una marcada deficiencia inmunológica, trastornos neuroendocrinos y autonómicos y daño tisular (Habib 2001; Herman 2002). En general, los glucocorticoides inhiben la síntesis de ADN, ARN y proteínas en la mayor parte de los tejidos, además de acelerar el catabolismo proteico. En contraste, estimulan la síntesis de ARN y proteínas en el hígado. El catabolismo acelerado inducido por los glucocorticoides produce efectos dañinos sobre los músculos (debilidad muscular), los huesos (inhiben la formación del hueso y favorecen la osteólisis), los tejidos conjuntivos (adelgazamiento de la piel, moretones, estrías y retardo en la curación de heridas) y el sistema inmunológico (Greenspan 1998).
- **Noradrenalina:** Es una neurohormona secretada por las fibras simpáticas posganglionares y por la médula adrenal. Cuando es liberada a nivel central funciona globalmente como un sistema de emergencia o alarma, que principalmente disminuye las funciones neurovegetativas del organismo (comer y dormir), y contribuye al incremento de la respuesta autonómica y neuroendocrina durante el estrés, incluyendo la activación del eje HPA (Chrousos 1995 y Habib 2001). La noradrenalina secretada en situaciones de estrés interfiere con la capacidad para cambiar el estado de ánimo y para generar nuevas conductas; además puede contribuir al aumento de la vulnerabilidad al estrés en sujetos con trastorno de estrés post-traumático, promoviendo el recuerdo de experiencias traumáticas (Habib 2001). Al ser secretada por la médula adrenal produce una serie de signos a nivel periférico: vasoconstricción generalizada, aumento de la actividad del corazón, aumento en la presión arterial, inhibición de la motilidad del tubo digestivo y dilatación de las pupilas (Greenspan 1998).
- **Adrenalina:** Al igual que la noradrenalina, es una neurohormona secretada por las fibras simpáticas posganglionares y por la médula adrenal. Periféricamente produce aumentos en la actividad del corazón, la tasa metabólica corporal total, la actividad y excitabilidad corporal, la gluconeogénesis hepática y muscular, y la liberación de glucosa en la sangre (Greenspan 1998). A nivel central, estimula la activación del eje HPA (Herman 2002).

La adrenalina y la noradrenalina secretadas por la médula adrenal y por la estimulación simpática directa producen el mismo efecto fisiológico; la diferencia radica en su duración. Al ser liberadas por estimulación simpática, el efecto de estas catecolaminas dura de 10 a 30 segundos; en cambio al liberarse por la médula adrenal, su efecto dura de 1 a 2 minutos antes de ser difundida a algún tejido (Greenspan 1998).

El sistema de estrés es activado respondiendo a señales corporales como las circadianas, neurosensoriales, sanguíneas, límbicas y las producidas por los mediadores inmunológicos de la reacción inflamatoria (TNF- α , IL-1 e IL-6). La activación del sistema de estrés aumenta la excitabilidad del organismo, acelera los reflejos motores, mejora la atención y las funciones cognitivas, disminuye el apetito y el deseo sexual, e incrementa la tolerancia al dolor (Chrousos 1995). Durante situaciones de estrés algunos órganos del cuerpo necesitan un uso extensivo de energía, por lo que se producen cambios significativos en el flujo sanguíneo,



redistribuyéndose el oxígeno y los nutrientes principalmente hacia el cerebro y los músculos. Otros cambios observados son: aumento de la contractibilidad del corazón, incremento del ritmo respiratorio, dilatación de los bronquios para una mejor oxigenación, inmunosupresión, alteraciones viscerales y alteraciones endocrinas (Habib 2001).

Entre los sistemas corporales que sufren los cambios más importantes durante la activación prolongada del circuito del estrés pueden citarse los siguientes:

Sistema Nervioso Autónomo (SNA): Responde rápidamente a los estresores y al hacerlo se observa un efecto global, pues controla o afecta una gran variedad de sistemas funcionales: el gastro intestinal, el cardiovascular, el respiratorio, el renal y el endocrino. Por otra parte, el sistema simpático, a través de la estimulación de la médula adrenal, contribuye a producir la mayoría de la adrenalina circulante y un poco de la noradrenalina (Habib 2001 y Chrousos 2000).

El Tracto Gastrointestinal es un órgano muy vulnerable a estresores y muy particularmente a estresores psicológicos. Existen sujetos que al estresarse comienzan a presentar náuseas o diarrea, y en situaciones severas de estrés se observa la aparición de úlceras (Habib 2001). En roedores, el estrés es asociado a una inhibición en la secreción y motilidad gástrica, inhibición en la motilidad del intestino delgado, y aumento del tránsito por el intestino grueso. Otros de los efectos observados son: agotamiento de la mucosa, disminución del flujo sanguíneo a la mucosa, degranulación de los mastocitos, lesión oxidativa e incremento de la susceptibilidad a la inflamación y ulceración (Pothoulakis 1998).

Sistema Endocrino: Los cambios endocrinos más importantes que ocurren durante estados agudos o crónicos de estrés suceden en los ejes reproductivo, de crecimiento y metabólico.

a.- Eje Reproductivo: Es inhibido a todo nivel por varios componentes del eje HPA. Las β -endorfinas y la CRH central, suprimen las neuronas productoras de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH). Por su parte, los glucocorticoides inhiben directamente las neuronas de GnRH, las células gonadotropas en la hipófisis (especialmente las de LH - hormona luteinizante), las glándulas gonadales (ovarios y testículos) y los tejidos blancos de las hormonas sexuales, haciéndolas resistentes a ellas (Habib 2001; Chikanza 2000). Por efecto del estrés, en los hombres se genera una disminución de la LH y de la testosterona y en las mujeres se observa amenorrea, hipogonadismo e hipogonadotropismo. Ejemplos de supresión crónica del eje se observan en corredores, balletistas, anoréxicos y bulímicos (Habib 2001; Laue 1991; Chikanza 2000).

b.- Eje de crecimiento: La activación prolongada del eje HPA inhibe la secreción de la hormona de crecimiento (GH), la somatomedina C (SmC) y sus efectos en los tejidos blancos, debido a la presencia de los glucocorticoides (Chrousos 1998, Chikanza 2000). Durante una administración aguda de glucocorticoides o en el momento en que se inicia la respuesta de estrés, puede ocurrir una elevación aguda de GH en plasma; sin embargo, durante situaciones de estrés crónico la GH es suprimida (Chrousos 1992). Situaciones de estrés crónico, afectan el crecimiento normal de los niños (Bremner 1996 y Chrousos 2000).

c.- Eje Metabólico: Es el eje controlado por la hormona liberadora de tiroxina (TRH) en el hipotálamo, la hormona estimuladora de la tiroides (TSH) en la hipófisis, y las hormonas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) de la tiroides. Al activarse el eje HPA por acción de un estímulo estresor se inhibe la liberación de TRH, TSH y T3, disminuyendo la actividad funcional de todo el organismo y el metabolismo de casi todos los tejidos corporales (Habib 2001; Chikanza 2000).

La activación crónica del sistema de estrés en algunas enfermedades genera problemas mayores. Así, los pacientes diabéticos durante períodos de estrés emocional o de enfermedades



inflamatorias presentan una activación del eje HPA que les impide un buen control de la enfermedad, pues los glucocorticoides aumentan la gluconeogénesis hepática y la resistencia a la insulina. Durante situaciones crónicas de estrés se puede producir un ciclo vicioso de aumento de la glicemia, hipercortisolemia y necesidad de insulina (Chrousos 2000).

Sistema inmunológico: La comprensión de la relación entre el circuito del estrés y los mediadores inmunológicos se ha extendido enormemente en las últimas décadas. Existen evidencias de que la activación del sistema inmunológico produce una activación del eje HPA, y viceversa. Se conoce que la CRH y los glucocorticoides tienen diversos efectos sobre el sistema inmunológico, y que las interleukinas, principalmente las inflamatorias, producen cambios en el eje HPA (Habib 2001).

Actualmente se considera al sistema inmunológico como un órgano sensorial, que informa al cerebro sobre desafíos inmunológicos a través de un incremento en los niveles de interleuquinas, que pueden ser interpretados como un estresor (Lacosta 1999).

El estrés inflamatorio inducido por enfermedades infecciosas, procesos autoinmunes y traumatismos, es asociado con una reacción adaptativa coordinada y compleja que envuelve al sistema inmunológico, nervioso y endocrino. La respuesta al estrés inflamatorio es orquestada y facilitada por una serie de factores, entre ellos: hormonas, neuropéptidos e interleuquinas, así como también por las fibras nerviosas peptidérgicas y las del sistema noradrenérgico que inervan el sistema inmunológico. Específicamente, los factores más importantes son: glucocorticoides, ACTH, β -endorfinas, α -MSH, STS, catecolaminas, CRH tisular, sustancia P, prolactina, interleukinas proinflamatorias (IL-1, la IL-6 y el TNF- α) y antiinflamatorias (ILs-4, 10, 11, 13, 15 y TGF- β) (Chikanza 2000). Parece interesante resaltar los efectos de algunos de ellos:

- Glucocorticoides: Poseen propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Inhiben muchas funciones de los leucocitos y las células inmunes accesorias, suprimen la inmunidad celular (Th1), estimulan la apoptosis de eosinófilos y ciertos grupos de células T, inhiben la expresión de moléculas de adhesión y sus correspondientes receptores, potencian la reacción de la fase aguda (APR), modulan la respuesta de fiebre y suprimen la activación inmunológica (Chikanza 2000; Chrousos 1995 y 1992).
- POMC: En el foco inflamatorio las células tisulares pueden expresar POMC y liberar sus derivados localmente. Entre los efectos inmunológicos de sus derivados se encuentran: La ACTH posee propiedades proinflamatorias; las β -endorfinas poseen un efecto analgésico e inmunoregulatorio; el α -MSH tiene efecto antiinflamatorio, regula la liberación de interleuquinas proinflamatorias y la respuesta celular a ellas; la STS posee efectos antiinflamatorios (Chikanza 2000; Chrousos 1995).
- Catecolaminas: Estimulan el incremento sistemático de IL-6 durante el estrés inflamatorio (Chikanza 2000; Chrousos 1995).
- CRH tisular: Estimula la proliferación de Linfocitos T, la secreción de IL-2 por ellos, la liberación de IL-1 y 6, generación de superóxido por los macrófagos, retiene a los macrófagos en el lugar de inflamación y contrarresta el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides (Chrousos 1995; Karalis 1991).
- Sustancia P: Es liberada en el foco inflamatorio por los eosinófilos y terminaciones nerviosas. Produce dilatación de la microvasculatura, potencia la percepción de dolor, provoca la liberación de mediadores inflamatorios y estimula la degranulación de mastocitos (Chikanza 2000).
- Prolactina: En los linfocitos presenta una acción autocrina, estimulando en ellos la expresión de receptores para IL-2 y su propia proliferación (Chikanza 2000).
- Interleuquinas proinflamatorias: Las principales son la IL-1, la IL-6 y el TNF- α . Son importantes en el desarrollo de signos de enfermedad como la fiebre y la falta de apetito. Durante situaciones de estrés inflamatorio son responsables de la activación del eje HPA, principalmente a través de la vía nerviosa. En combinación con la IL-2 y 4, evitan el efecto de los glucocorticoides sobre los linfocitos T. La IL-6 actúa sinérgicamente con los glucocorticoides en la estimulación de la APR, es capaz de elevar la concentración



plasmática de glucocorticoides y junto con el TNF- α y el INF- γ inhibe el efecto estimulador de la CRH sobre la pituitaria (Inui 2001 y Chrousos 1995).

- **Interleuquinas antiinflamatorias:** Las interleuquinas 4, 10, 11, 13 y 15 contrarrestan el efecto de las proinflamatorias. El TGF- β inhibe la actividad de las células NK y reduce la producción de glucocorticoides por la glándula adrenal (Chikanza 2000).

En general, el estrés agudo produce una redistribución corporal de los linfocitos y macrófagos, concentrándolos en la piel, los ganglios, la médula ósea y las paredes de los vasos sanguíneos. Este efecto es mediado por el aumento en la concentración de glucocorticoides durante un período de 3 a 5 días. Cuando la señal hormonal del estrés disminuye, si no ha sido encontrado ningún desafío inmunológico, las células inmunológicas retornan al torrente sanguíneo. Por el contrario, cuando hay un desafío, el sistema inmunológico se enfrenta a él, enviando todas las células necesarias al foco de infección o inflamación (McEwen 1998).

Una respuesta excesiva del eje HPA a la inflamación puede producir un estado fisiológico de estrés crónico, generando hipercortisolemia, la cual incrementa la susceptibilidad a tumores y agentes infecciosos y disminuye la susceptibilidad a inflamaciones y enfermedades autoinmunes. Por el contrario, un déficit en la activación del eje HPA durante situaciones de prolongada actividad del sistema inmunológico, produce los síntomas inversos (Chrousos 1995).

Para evitar lo citado anteriormente, existe un proceso fisiológico de *contraregulación* de los efectos antiinflamatorios generados por la activación del eje HPA. Bajo circunstancias normales este proceso previene la excesiva supresión inmunológica. Este mecanismo de contraregulación controla y limita el proceso inflamatorio una vez que el patógeno es removido o neutralizado, permitiendo que la APR se mantenga de 24 a 48 horas, y que el organismo retorne a su estado fisiológico normal en unos 5 días (Chikanza 2000).

Emoción, conducta y estrés. Aspectos psicológicos:

La idea de que las emociones, el humor y la conducta afectan las enfermedades, data de la época de Galeno e Hipócrates. Más allá, a lo largo de la historia las preguntas de cómo las emociones y el estrés afectan las enfermedades, ha sido objeto de debates e interés popular en muchas culturas. Sin embargo, recientemente fue que los investigadores comenzaron a aplicar herramientas tecnológicas para disecar, cuantificar y rastrear las vías moleculares que producen trastornos en la comunicación entre el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunológico, y a evaluar el efecto de estos trastornos a nivel conductual (Chikanza 2000 y McEwen 1998).

El concepto de estrés es actualmente aceptado por los científicos, y puede ser medido con mayor precisión a través de una variedad de pruebas. El estrés es visto como una compleja situación dinámica donde la homeostasis del medio interno es molestada o amenazada. Este estado puede ser inducido por una variedad de estímulos intrínsecos o ambientales, que podrían ser psicológicos o físicos, a los que el organismo responde para mantener su estado de equilibrio fisiológico (Chikanza 2000).

Hay dos factores que determinan la respuesta individual ante potenciales situaciones estresantes:

- *Primero, la manera en la que el sujeto percibe la situación.* Se toma en cuenta que la percepción de una amenaza varía extensamente de un ser humano al otro, es subjetiva y se encuentra influenciada por la genética, el medio ambiente que lo rodea y el desarrollo del individuo durante sus períodos críticos del desarrollo, es decir, todo lo que contribuya al desarrollo psicológico y de las diferencias individuales. El que una persona perciba una situación como amenaza, es crucial para determinar su respuesta conductual y fisiológica ante



un estímulo. La habilidad de un sujeto para adaptarse a un estresor, es determinada en gran medida por como percibe y analiza la situación (McEwen 1998).

- *Segundo, el estado general de salud del individuo*, determinado en cierta forma por: a) su genética y condición física; b) su nivel sociocultural y c) su estilo de vida, siendo este el factor más importante. Las experiencias estresantes de la vida, crónicas o agudas, producen consecuencias a largo plazo, las cuales pueden ser agravadas por una dieta descontrolada, cigarrillo, alcohol y la falta de ejercicio (McEwen 1998).

Existen diversos estímulos psicológicos que activan el circuito del estrés (Habib 2001). Estudios en el área han determinado 3 situaciones psicológicas que funcionan como estresores, siendo consideradas como las principales activadoras del circuito (Chrousos 1998):

1.- Pérdidas: consiste en la pérdida (lejanía) real o potencial de un ser amado, ya sea por muerte, divorcio, separación u otro. Esta situación es percibida como una gran amenaza emocional que desestabiliza al individuo por un período prolongado, durante el cual se produce el proceso de duelo, activándose crónicamente el circuito del estrés.

2.- Amenazas sobre el autoestima: sucede cuando el individuo siente que pierde el control sobre el medio ambiente que lo rodea, desestabilizándolo temporal o prolongadamente y activando el circuito del estrés.

3.- Amenazas a la integridad física o emocional: este segmento incluye cualquier situación que un sujeto pueda percibir como amenazante para su vida emocional o física.

Es pertinente explicar que una amenaza emocional es capaz de activar el circuito del estrés debido a que éstas son procesadas en el cerebro, específicamente por el sistema límbico, el cual forma parte del circuito del estrés mediante los siguientes núcleos: la amígdala, el LC, el hipocampo, el hipotálamo y la PFC (Chrousos 1992).

La activación anormal del sistema de estrés durante los períodos críticos del desarrollo (etapa prenatal, postnatal, infancia y adolescencia), cuando la plasticidad cerebral está incrementada, puede tener efectos profundos sobre su activación para toda la vida, causando predisposiciones y estados patológicos. En estas etapas críticas la exposición a traumas psicosociales, enciende una cascada de cambios cerebrales que frecuentemente producen a largo plazo una predisposición a presentar cuadros de ansiedad, depresión y enfermedades psicosomáticas (Chrousos 2000; Maughan 1997). Sobre este tema se han realizados trabajos interesantes, donde se busca inducir, en animales de laboratorio, trastornos en diferentes estadios del desarrollo y se evalúa en su vida adulta las diferencias en el funcionamiento de su organismo ante diversas situaciones estresantes (Vallé 1999; Ellenbroek 1998; Zhang 2002; Ma 1998).

Las consecuencias de un estrés crónico, han obtenido una importancia creciente en el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades, entre ellas: SIDA, cáncer, enfermedades autoinmunes, situaciones de hipersensibilidad inmunológica, enfermedades dermatológicas, entre otras. Es importante establecer la relación existente entre la enfermedad y el estilo de vida del sujeto, para determinar que situaciones pueden estar produciendo una mayor activación del eje HPA y atacarlas mediante trabajos terapéuticos. La enfermedad por sí sola produce estrés, generando en el individuo ansiedad sobre su tratamiento, pronóstico, incapacidad e interferencia en las actividades de su vida cotidiana (McEwen 1998).

Terapeutas y médicos se han centrado en ayudar a sus pacientes a contrarrestar las consecuencias del estrés, enseñándolos a desarrollar destrezas, a relajarse y a reconocer sus limitaciones. Se hace mucho énfasis en el cambio del estilo de vida, centrándose en el efecto de la alimentación, el ejercicio y de los hábitos de fumar y consumir alcohol, para aumentar los beneficios del tratamiento y mejorar el pronóstico de los pacientes. Aunque los cambios en el estilo de vida son fundamentales en el trabajo con este tipo de pacientes, también hay otros ámbitos que son abordados por los terapeutas, entre ellos se encuentran: las creencias acerca de



la enfermedad, el propósito de la vida, las ganancias secundarias de la enfermedad, el aumento del soporte social y el enfrentamiento a la muerte y la recaída; las cuales tienen un impacto alto sobre la salud (McEwen 1998; Simonton 1993).

Conclusiones

La premisa central de la PNI consiste en que el sistema endocrino, el sistema nervioso y el sistema inmunológico son componentes de un integrado sistema de defensa. No se puede entender completamente el proceso inmunoregulatorio sin considerar al organismo y la multitud de factores internos y externos en los que el sistema inmunológico interviene.

El estudio del efecto fisiológico del estrés ha ayudado enormemente a comprender la interacción de los diferentes sistemas que conforman este nuevo campo de estudio. Al identificarse el circuito cerebral que inicia y mantiene la respuesta fisiológica durante situaciones estresantes, se pudo vislumbrar la relación entre los diferentes núcleos cerebrales y los efectores periféricos del sistema, y a identificar las sustancias que intervienen en este proceso de comunicación. Se sabe que el eje HPA y el sistema simpático adrenal sirven al cerebro para acceder a todas las células del organismo y responder a un estresor, considerándose estos dos ejes como los principales responsables de la respuesta.

Las publicaciones acerca del efecto inmunológico de experiencias estresantes de la vida son abundantes. Y permiten inferir que una variedad de eventos psicosociales percibidos como estresantes por el organismo, son capaces de influenciar la respuesta inmunológica, incrementando o disminuyendo la susceptibilidad a padecer enfermedades infecciosas, inflamatorias, autoinmunes, alérgicas o neoplásicas. La conducta induce cambios neuroendocrinos capaces de alterar la respuesta inmunológica, produciendo consecuencias clínicas cuando el organismo interactúa con patógenos ambientales, o se sobrepone a una patología existente, o cuando su competencia inmunológica está siendo comprometida.

Aceptar esta proposición puede cambiar la vía en la que se definen y enfrentan ciertas enfermedades. Es especulativo decir cuáles estrategias inmunológicas pueden ofrecer la clave para generar tratamientos que combatan desordenes psicológicos. Sin embargo, procedimientos psicológicos, endocrinos o nerviosos, pueden ser relevantes para tratar desordenes inmunológicos.

Referencias

- Ader R.** "On the development of psychoneuroimmunology". *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 167-176.
- Ader R.** "Letter to the editor: behaviorally conditioned immunosuppression". *Psychosom Med* 1974; 36: 183-184.
- Ader R, Cohen N.** "Behaviorally conditioned immunosuppression". *Psychosom Med* 1975; 37: 333-340.
- Balbin EG, Ironson GH, Solomon GF.** "Stress and coping: the psychoneuroimmunology of HIV/AIDS" *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13 (4): 615-633.
- Bartrop RW, Luckhurst E, Lazarus L, et al.** "Depressed lymphocyte function after bereavement". *Lancet* 1977; 1: 834-837.
- Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmaya R, et al.** "Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity" *Int J Cancer* 1999; 80: 880-888.
- Berkenbosch J, Van Oers J, del Rey A, et al.** "CRF producing neurons in the rat activated by IL- 1". *Science* 1987; 238: 524-526.
- Besedovsky HO, Sorkin E, Keller M, et al.** "Hormonal changes during the immuno response". *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 150: 466-470.
- Besedovsky HO, Sorkin E. (a)** "Network of immune-neuroendocrine interactions" *Clin Exp Immunol* 1977; 27:1-12.



Besedovsky HO, Sorkin E, Felix R, et al. (b) "Hypothalamic change during the immune response". *Eur J Immunol* 1977; 7: 323-325.

Besedovsky HO, del Rey AL, Sorkin E, et al. "Immunoregulation mediated by the sympathetic nervous system". *Cell Immunol* 1979; 48: 346-355.

Blalock JE. "The immune system as a sensory organ". *J Immunol* 1984; 132: 1067-1070.

Blalock JE, Smith EM. "Human leukocyte interferon: structural and biological relatedness to ACTH and endorphins". *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 4597-5972.

Bremner J, Krystal J, Southwick S, et al. "Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety". II. Clinical studies. *Synapse* 1996; 23:39-51.

Bulloch K, Moore RY. "Innervations of the thymus gland by brain stem and spinal cord in mouse and rat". *Am J Anat* 1981; 162: 157-162.

Chikanza IC, Grossman AB. "Reciprocal interactions between the neuroendocrine and immune system during inflammation". *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2000; 26 (4): 693-711.

Chrousos GP. "The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: Neuroendocrine and target tissue-related causes". *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (2): S50-S55.

Chrousos GP. "Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response: The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 851: 311-335.

Chrousos GP. "The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation". *N Eng J Med* 1995; 332 (20): 1351-1362

Chrousos GP, Gold P. "The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis". *JAMA* 1992; 267: 1244-1252.

Ellenbroek BA, van der Kroonenberg P, Cools AR. "The effects of an early stressful life event on sensorimotor gating in adult rats". *Schizophrenia Resch* 1998; 30: 251-260.

Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, et al. "Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function". *Immunology* 1987; 100: 225-260.

Greenspan FS y Strewler GJ. "Endocrinología básica y clínica". Manual Moderno, México DF. 1998.

Habib KE, Gold P, Chrousos G. "Neuroendocrinology of stress". *Neuroendocrinol* 2001; 30 (3): 695-728.

Herman JP, Tasker JG, Ziegler DR, Cullinan WE. "Local circuit regulation of paraventricular nucleus stress integration Glutamate-GABA connections". *Pharmacol Biochemistry and Behavior* 2002; 71: 457-468.

Inui A. "Cytokines and sickness behavior: implications from Knockout animal models". *Trends in Immunology* 2001; 106.

Karalis K, Sano H, Redwine J, et al. "Autocrine or paracrine inflammatory actions of CRH in vivo". *Science* 1991; 245: 421-423.

Lacosta S, Merili Z, Anisman H. "Behavioral and neurochemical consequences of lipopolisacáride in mice: anxiogenic-like effects". *Brain Research* 1999; 818:291-303.

Laue I, Gold PW, Richmond A, et al. "The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Pathophysiologic implications". *Avd Pediatr* 1991; 38: 287-316.

Ma XM, Lightman S. "The arginine vasopressin and corticotrophin releasing hormone gene transcription responses to varied frequencies of repeated stress in rat". *J of Physiology* 1998; 510 (2): 605-614.

Maughan B, McCarthy G. "Childhood adversities and psychosocial disorders". *Br Med Bull* 1997; 53: 156-169.

McEwen BS. "Protective and damaging effects of stress mediators" *N Eng J Med* 1998; 338 (3): 171-179.

Padgett DA, Sheridan JF, Dorne J, et al. "Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7231-7235.

Pothoulakis C, Castagliuolo I, Leeman SE. "Neuroimmune mechanisms of intestinal response to stress: Role of corticotrophin release factor and neurotensin". *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 635-648.

Rasmussen AF Jr, Marsh JT, Brill NQ. "Increased susceptibility to herpes simplex in mice subjected to avoidance learning stress or restraint". *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; 96: 183-189.

Selye H. "Stress". ACTA 1950; Montreal.

Sheridan JF, Dobbs C, Jung J, et al. "Stress-induced neuroendocrine modulation of viral pathogenesis and immunity". *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 803-808.



- Sigal L, Ron Y.** "Immunology and Inflammation: basic mechanisms and clinical consequences". McGraw Hill 1994.
- Simonton OC, Henson R, Hampton B.** "Sanar es un viaje". Urano 1993, España, pp. 278.
- Smith EM, Blalock JE.** "Human lymphocyte production of corticotropin and endorphin like substances: association with leukocyte interferon" Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 7530-7534.
- Solomon GF, Ironson GH, Balbin EG.** "Psychoneuroimmunology and HIV/AIDS". Ann N Y Acad Sci 2000; 917: 500-504.
- Solomon GF.** "Physiological responses to environmental design: understanding psychoneuroimmunology (PNI) and its application for healthcare". J Healthc Des 1996; 8: 79-84.
- Solomon GF.** "Psychological factors, exercise, and immunity: athletes, elderly persons, and AIDS patients" Int J Sports med 1991; 12 (1): S50-S52.
- Solomon GF, Amkraut AA.** "Psychoneuroendocrinological effects on the immune response". Annu Rev Microbiol 1981; 35: 155-184.
- Solomon GF.** "Stress and antibody response in rat". Int Arch Allergy 1969; 35: 97-104.
- Solomon GF, Moos RH.** "The relationship of personality to the presence of rheumatoid factor in asymptomatic relatives of patients with rheumatoid arthritis". Psychosom Med 1965; 27: 350-360.
- Sullivan RM, Gratton A.** "Prefrontal cortical regulation of HPA function in the rat and implications for psychopathology: side matters". Psychoneuroendocrinology 2002; 27: 99-114.
- Vallée M, Maccari S, Delle F, et al.** "Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and cognitive performance: a longitudinal study in the rat". Eu J of Neurosci 1999; 11: 2906-2916.
- Zhang L, Levine S, Dent G, et al.** "Maternal deprivation increases cell death in the infant rat brain". Developmental Brain Research 2002; 133: 1-11.