



Relación anatómica, clínica y neurofisiológica entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune

Concepción Torres Rodríguez,* Francisco Aguilar Rebolledo**

- * Presidente del Consejo de Educadores en Diabetes. Federación Mexicana de Diabetes, México, D.F.
 ** Director Centro Integral de Medicina Avanzada A.C. Xalapa, Veracruz, México.

Solicitud de sobretiros:
 Dra. Concepción Torres Rodríguez
 Centro Integral de Medicina Avanzada
 Domingo Alvarado Núm. 18
 Col Unidad Veracruzana 91030
 Xalapa, Veracruz, México.
 Tel: 01(228) 817 76 68 E-mail:
 fran_aguilar_invest@yahoo.com.mx
 fran_aguilar_neurol@yahoo.com.mx
 www.plasticidadcerebral.com

RESUMEN

La enfermedad es el resultado de la interacción de múltiples factores, externos (virus, bacterias, sustancias químicas tóxicas, etc.), otros intrínsecos al ser humano (desde genéticos hasta emocionales) y factores psicosociales; el estrés es un problema de salud pública en el mundo actual y al igual que otros interactúan entre sí con el sistema endocrino y el aparato inmunológico mediante una fuerte gama de condiciones titulantes que se movilizan en ambos sentidos desde la corteza cerebral, el sistema límbico, el tallo cerebral y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el sistema nervioso autónomo y finalmente los órganos linfáticos, el bazo, los linfocitos y los macrófagos.

Este artículo analiza los sistemas implicados, su ubicación desde la corteza cerebral; los núcleos subcorticales y del tallo cerebral y los mediadores químicos que intervienen en la modulación de la respuesta de los diferentes tejidos, secreción de hormonas, secreciones paracrinas como el polipéptido vasoactivo intestinal (VIP), producción de mediadores proteicos como las interleuquinas o finalmente la activación de segundos mensajeros de la membrana celular.

PALABRAS CLAVE: Respuesta neuroendocrina, inmunología, eje hipófisis-suprarrenal, factores psicosociales, estrés.

ABSTRACT

Disease is the result from the interaction by several factors, external (viruses, bacteria, toxins and chemicals), others natural or pertaining human nature (from genetic to emotional) and other psycho-social factors. Stress is a major health issue in the modern world. Interaction primarily occurs throughout the central nervous system, the endocrine system and the immunologic apparatus. Interaction works through conditioned responses traveling in both directions from and to the limbic system, the hypothalamus-hypophysis suprarenal axis, beside of anatomic relationship between cerebral cortex, amygdale, brain stem, the autonomous nervous system and finally, the lymphatic organs, the spleen and ganglia, lymphocytes and macrophages.

This paper analyses the implicated neural systems located in the cortex, sub-cortical nuclei and the brain stem. In addition, analysis is given about the chemical mediators that intervene in modulating the response of various tissues, hormone secretion, paracrine secretions such as the vasoactive polypeptide, production of proteic mediators such as the interleukins and finally, the activation of secondary messengers beneath the cell membrane.

KEY WORDS: Neuroendocrine response, hypophysis adrenal axis, immunology, psychosocial factor, Stress.

Plast & Rest Neurol
 2006;5 (1): 75-84

INTRODUCCIÓN

La psiconeuroinmunología, o más propiamente, la psico-neuro-endocrino-inmunología, es una rama de la ciencia que estudia las complejas interrelaciones entre el sistema

nervioso central (que controla procesos biológicos y psíquicos -el cerebro-) y el sistema inmunológico.

La psiconeuroinmunología estudia y analiza los mecanismos de interacción y comunicación de las funciones mentales con los tres sistemas responsables de mantener la ho-

meostasis del organismo: el sistema nervioso, el endocrino y el inmune. Esta comunicación utiliza un lenguaje bioquímico mediante sustancias producidas por los propios sistemas, tales como hormonas, neurotransmisores y citoquinas^(1,2) (Figura 1).

Las situaciones estresantes procesadas por el sistema interpretativo de creencias, propio de cada individuo, pueden generar sentimientos negativos de miedo, cólera, rabia, depresión, indefensión y desesperanza. Estas actitudes y emociones activan mecanismos bioquímicos, a nivel del hipotálamo, hipófisis y glándulas suprarrenales, que tienden a deprimir y/o suprimir la respuesta inmune, lo que hace posible el desarrollo de procesos patológicos diversos, entre ellos el dolor de cabeza, las situaciones ansioso-depresivas y el cáncer.

Tanto por los conocimientos aportados experimentalmente como por observaciones clínicas (enfermedades inmunes asociadas a enfermedades mentales, mayor incidencia de las mismas en personas que padecen estrés y depresiones, etc.), se puede afirmar que las enfermedades son el resultado de la interacción entre múltiples factores, que dependen tanto del agente agresor (bacterias, virus, agentes carcinógenos), del organismo agredido (características genéticas, endocrinas, nerviosas, inmunológicas, emocionales, cognoscitivas y de comportamiento; edad, género, experiencias de vida y del ambiente, enrolado éste, dentro de factores psicosociales, como el apoyo personal y la percepción del individuo en su inserción dentro de la sociedad.^(1,3)

Todos estos datos abren nuevos caminos en medicina clínica, al ofrecer la posibilidad de poder usar el tratamiento psicológico como apoyo al tratamiento farmacológico, o incluso como preventivo de diversas enfermedades. Es por esta razón que las intervenciones hechas por los grupos de apoyo, las terapias de relajación y de meditación, la musicoterapia, el ejercicio, el apoyo nutricional y el aprendizaje del manejo del estrés, tienen un lugar dentro del arsenal terapéutico de la medicina moderna con buenos resultados.⁽¹⁾

La psiconeuroinmunología data de más tiempo del que parece. En los años veinte los investigadores soviéticos Metalnikov y Chorine trabajaron en el condicionamiento de respuestas inmunológicas.^(4,5) Sin embargo esta ciencia comenzó a ser conocida hasta los trabajos de Ader y Cohen,⁽⁶⁾ en la década de los setenta, y la publicación de una monografía sobre el tema por parte de Ader en 1981, titulada "Psychoneuroimmunology".⁽⁷⁾

Antecedentes históricos

Walter B. Cannon⁽⁸⁾ puede ser considerado como uno de los padres de la teoría del estrés; él enfocó su trabajo en el aspecto adaptativo de la respuesta al estrés para hacer frente a las emergencias. En 1915 Cannon propuso su "reacción de alarma" para explicar el incremento en la secreción de adrenalina después de la exposición del organismo a cualquier estresor; demostró así que esto se lleva a cabo como forma de adaptación a la situación de estrés.

Durante los años treinta, Cannon estudió la respuesta de activación neurovegetativa y de la médula suprarrenal ante la presentación de estímulos que amenazan la homeostasis; él denominó a esta reacción inespecífica y generalizada, respuesta de "pelear o huir" y demostró que con tal activación el organismo hacía frente a la emergencia y recuperaba el estado de equilibrio para el funcionamiento óptimo. Cannon encontró que en la reacción de pelear o huir participaban dos componentes, el sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal, los cuales actúan juntos, el primero secretando noradrenalina y el segundo adrenalina, que producen efecto difuso y extendido a lo largo de todo el cuerpo para de esta manera hacer frente a los estresores, sean externos o internos. Demostró también la influencia decisiva de la médula suprarrenal sobre la respuesta al estrés, ya que cuando se practicaba adrenalectomía a los animales de experimentación, no reaccionaban apropiadamente al estrés debido a la incapacidad para restablecer los mecanismos homeostáticos.

A Hans Selye,⁽⁹⁻¹¹⁾ uno de los principales exponentes en la teoría del estrés, también se le considera como uno de los padres de dicha teoría. Selye describió las consecuencias patológicas del estrés crónico, así como las características generales de la respuesta al estrés; definió al "síndrome general de adaptación" (o estrés) como la respuesta del organismo a algo perdido, un desequilibrio al que se debe hacer frente.

Selye⁽¹⁰⁾ estudió también la reacción del segundo sistema endocrino involucrado en la respuesta de estrés, los glucocorticoides y descubrió la inespecificidad de este sistema, ya que los glucocorticoides responden virtualmente a cualquier estresor. Él descubrió el síndrome general de adaptación mientras intentaba investigar y caracterizar los efectos de una nueva hormona ovárica; encontró que inyecciones diarias de la hormona a un grupo y de solución salina al grupo control, producían en los animales de ambos grupos úlceras pépticas, hipertrofia corticosuprarrenal e involución de los órganos inmunes fundamentales (p. ej. el timo y el bazo). Interpretó dicha respuesta como inespecífica y debida a lo displacentero del procedimiento (por lo que inicialmente denominó a los estresores como agentes nocivos).

El síndrome general de adaptación (respuesta al estrés) descrito por Hans Selye⁽⁹⁻¹¹⁾ consistía en tres etapas:

Fase de alarma: etapa en que el organismo se percata del agente nocivo (estresor), activa su sistema nervioso simpático y la corteza y médula de las glándulas suprarrenales (que secretan glucocorticoides y adrenalina, respectivamente) para movilizar los recursos energéticos necesarios que harán frente a la situación.

Fase de resistencia o adaptación: en la segunda etapa el organismo hace frente al estresor; para ello utiliza los recursos energéticos disponibles y, al mismo tiempo, los sistemas y órganos innecesarios para sobrevivir a la emergencia disminuyen sus funciones, por ejemplo, los sistemas digestivo y reproductivo mientras que otros, como el inmune incrementan su actividad.

Fase de desgaste: es la última etapa del síndrome; se caracteriza por imposibilidad del organismo para hacer frente al agente estresor debido al enorme requerimiento y desgaste energético. Por lo tanto, si el estresor continúa activo, el organismo desarrolla múltiples patologías e incluso puede llegar a la muerte.

Circuitos neurales implicados en las interacciones neuroinmunes

Factores psicosociales como el duelo, el divorcio, la depresión y el estrés académico se acompañan de alteraciones en los parámetros de reactividad inmune;⁽³⁾ los factores estresantes activan al sistema nervioso central (SNC), y con él, al eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HHA) y al sistema nervioso autónomo (SNA),⁽¹⁾ los cuales a su vez ejercen influencia sobre el sistema inmune; lo anterior indica una clara relación entre los estresores y el sistema inmune; y por lo tanto, la participación de los circuitos neurales en la modulación de la reactividad inmune.⁽¹²⁾

Por otro lado, los trabajos sobre el condicionamiento sugieren que el sistema nervioso, específicamente el sistema límbico, el eje HHA y el SNA, están involucrados en la mo-

dulación de la respuesta inmune;⁽¹⁾ además, el SNC también es capaz de detectar alteraciones en la reactividad inmune, mediante un sistema sensorial molecular y, después de la detección, es capaz de iniciar un cambio en la respuesta inmune en presencia de los estímulos condicionados.⁽¹³⁾

La participación de los circuitos del SNC en la modulación de las respuestas inmunes se ha comprobado experimentalmente al estudiar los efectos que tienen las lesiones de ciertos centros nerviosos sobre los parámetros de reactividad inmune. Así, pequeñas lesiones en áreas hipotalámicas, especialmente en las regiones preóptica y anterior, en estructuras límbicas del prosencéfalo, como la amígdala, el hipocampo y el septum; en las regiones autónomas o reticulares del tallo cerebral, incluidos los núcleos del rafe, diversas áreas de la formación reticular y el núcleo parabraquial y por último en la corteza cerebral, provocan alteraciones, ya sea aumento o disminución de respuestas inmunes específicas. Estas variaciones en la respuesta inmune pueden ser transitorias o crónicas, según el sitio y extensión de la lesión.⁽¹⁰⁾ Por lo tanto, se puede afirmar que existe un circuito nervioso, integrado por la corteza límbica, las regiones límbicas del prosencéfalo, el hipotálamo y los núcleos autónomos del tallo cerebral, que regula el flujo autó-

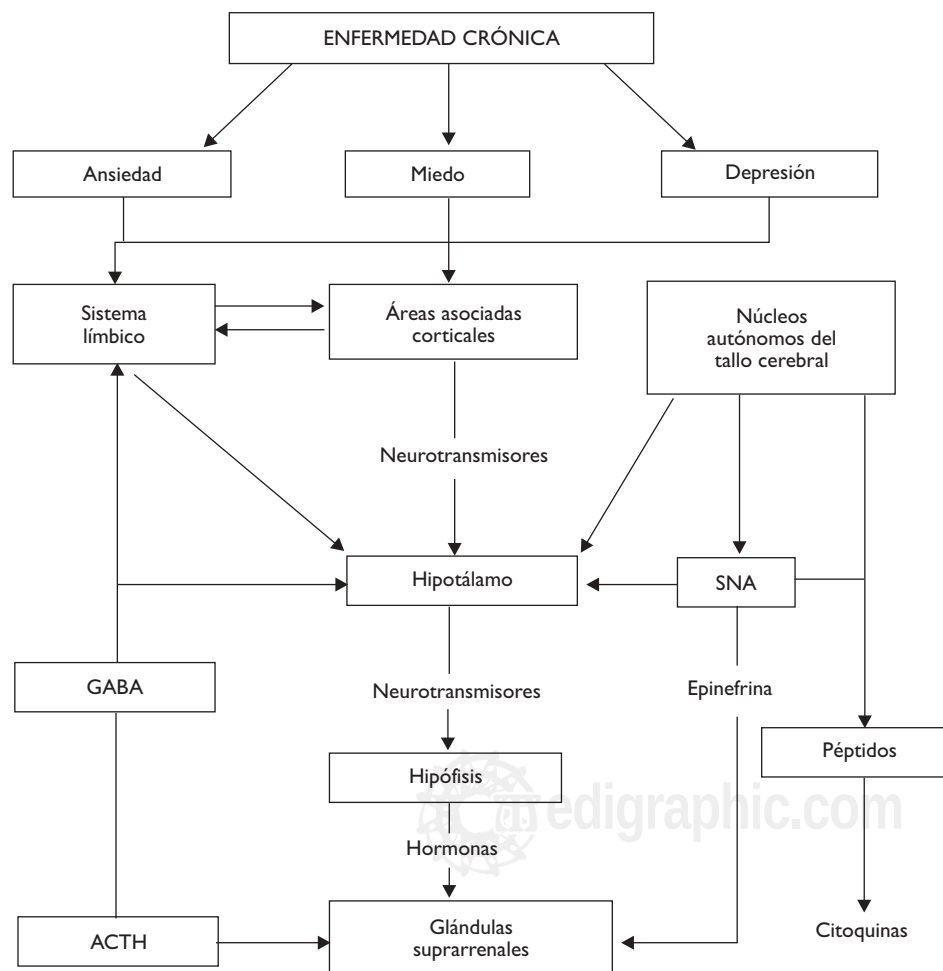


Figura 1. Conceptos anatómicos y su relación con el comportamiento psicológico e inmunológico del organismo humano.

nomo y neuroendocrino y que, con ello, contribuye a modular al sistema inmune.⁽¹²⁾

Los órganos del sistema inmune son también órganos terminales de la inervación autónoma directa,^(8,14) especialmente del sistema nervioso simpático, el cual mantiene una inervación noradrenérgica de la vasculatura y parénquima de la médula ósea, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos;⁽¹⁾ las fibras simpáticas arborizan dentro de compartimientos específicos de los órganos linfáticos (por ejemplo en la vaina periarteriolar linfática, en el seno marginal de la pulpa esplénica blanca, y en los cordones medulares y la corteza y paracorteza de los ganglios linfáticos), o bien terminan en la proximidad (alrededor de 6 nm) de una gran variedad de células blanco del sistema inmune,⁽¹⁾ incluyendo los macrófagos, los linfocitos T (CD4+ y CD8+), los granulocitos y las células asesinas naturales. La denervación simpática de los órganos inmunes trae como consecuencia un incremento en la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas e inflamatorias.⁽¹⁴⁾

Las neuronas preganglionares ubicadas en los núcleos autónomos de la médula espinal y del tallo cerebral reciben proyecciones directas de otros núcleos del tallo cerebral, como son el nervio del tracto solitario, los del rafe, y el tegmental noradrenérgico; del núcleo paraventricular hipotalámico, del hipotálamo lateral, posterior y dorsal; de las estructuras límbicas del prosencéfalo, específicamente del nervio central de la amígdala; y de algunas regiones de la corteza cerebral, especialmente de las áreas corticales frontal, singular e insular.⁽¹³⁾

La regulación del SNC sobre el sistema inmune también se realiza de forma indirecta a través del hipotálamo, pues ahí llegan fibras provenientes del núcleo parabraquial, la sustancia gris periacueductal, la formación reticular del tallo cerebral, numerosos núcleos hipotalámicos, las áreas límbicas del prosencéfalo, así como de la formación hipocámpica,⁽²⁾ el septum y las áreas asociativas corticales; y del hipotálamo emergen fibras que hacen sinapsis con neuronas preganglionares.⁽¹²⁾

Hay que recordar que esas regiones tienen funciones similares; algunas de ellas son áreas implicadas en la regulación visceral, autónoma, neuroendocrina; otras, como las áreas corticales y del sistema límbico del prosencéfalo, median los procesos afectivos y cognoscitivos y, por consiguiente, pueden estar involucrados en la respuesta a los estresores, en los estados y desórdenes afectivos,⁽³⁾ y en el condicionamiento aversivo.⁽⁶⁾ Las lesiones provocadas a estos sitios del SNC provocan alteraciones en las respuestas de las células del sistema inmune. Además, esas regiones también responden a estímulos del sistema inmune, p. ej. a la inmunización o a las citoquinas, con modificaciones en la actividad neural y en el metabolismo y secreción⁽¹⁵⁾ de monoaminas.⁽¹⁶⁾

Por lo antes dicho, se puede concluir que la comunicación entre los sistemas nervioso e inmune es bidireccional, y se realiza a través de mediadores, como las hormonas, los neurotransmisores, los neuropéptidos (ej. la sustancia P, y el polipéptido vasoactivo intestinal),⁽¹²⁾ las quimioquinas, los fac-

tores de crecimiento y las citoquinas, los cuales interactúan con receptores ubicados en las células de ambos sistemas.^(1,8,17)

Características fisiológicas del estrés

La respuesta al estrés está determinada total y completamente por el sistema nervioso central y la coordinación que éste ejerce sobre los tres sistemas corporales encargados de mantener la homeostasis: el sistema nervioso autónomo, endocrino e inmune. Dicha respuesta al estrés incluye neurotransmisores centrales y periféricos, como la noradrenalina por parte de la división simpática, así como liberación de hormonas, por las glándulas suprarrenales, que secretan adrenalina en su parte medular y glucocorticoides en su parte cortical.

Participan también en la respuesta endocrina al estrés las hormonas "prolactina", que inhibe la función del sistema reproductivo; el "glucagón", encargada del catabolismo del glucógeno; la "arginina vasopresina", que incrementa la presión arterial para un mayor flujo sanguíneo y energético de los músculos, regula el balance del fluido y electrolitos corporales, potencia los efectos del factor liberador de corticotrofina en la liberación de ACTH y reduce la inhibición del ACTH dada por el sistema de retroalimentación de los glucocorticoides;⁽¹⁶⁾ la "somatostatina", que inhibe la hormona de crecimiento; las "endorfinas y encefalinas", responsables de la supresión de la percepción del dolor;⁽¹⁷⁾ la oxitocina, incrementa los efectos de CRH sobre la síntesis liberación de ACTH la "colecistoquinina", la "galanina", el "péptido vasoactivo intestinal", la "angiotensina" II y la neurotensina, que facilitan la liberación de ACTH^(18,19) (Figura 2).

Para hacer frente a la cuerpo genera una serie de fisiológicas y conductuales, situación de estrés el reacciones adaptativas, que generalmente son desplegadas de manera específica al estresor, pero cuando éste incrementa su potencial aversivo, se convierten en inespecíficas. La respuesta inmediata al estrés incluye varios componentes fisiológicos: aumento en la disponibilidad inmediata de energía, mediante la transformación del glucógeno hepático en glucosa y salida de proteínas y lípidos de los adipocitos; incremento en la entrada de oxígeno mediante aumento en las tasas respiratoria y cardíaca; incremento en la temperatura corporal, por la acción de la corticotrofina sobre el núcleo anterior hipotalámico y el área preóptica; inhibición de los sistemas corporales que no participan activamente en la respuesta al estresor, como el digestivo, el reproductivo y el inmune, además de la supresión del crecimiento (vía la inhibición de la liberación y efecto de la hormona de crecimiento) (Figura 3).⁽²⁰⁾ Los componentes conductuales de la respuesta al estrés incluyen incremento inicial, seguido de decremento a medida que se prolonga el estresor, en las funciones de memoria y senso-perceptuales. Así mismo, se mantienen el alertamiento, la vigilancia y la atención selectiva, se presenta euforia o disforia, disminución de la percepción del dolor (analgesia), conductas insalubres como el consumo de diversos tipos

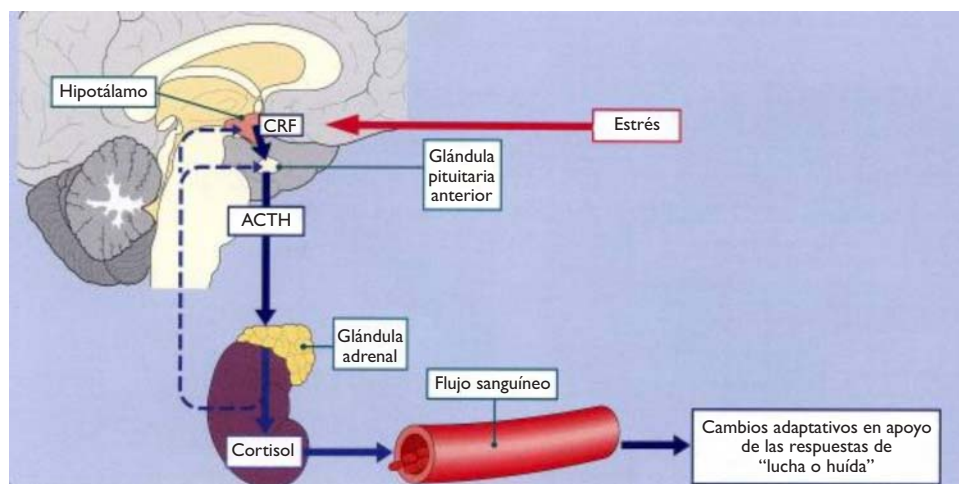


Figura 2. Función de la glándula adrenal en términos de producción de cortisol. El eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal puede estar alterado en pacientes con depresión crónica o resistente, con niveles elevados de cortisol e hipertrofia de la glándula suprarrenal.

de drogas psicoactivas, alcohol y tabaco, así como conductas obsesivas compulsivas.

Efectos de las lesiones del SNC sobre el sistema inmune

Hipotálamo. Las áreas hipotálámicas que han sido más estudiadas son las regiones preóptica y anterior. La lesión del hipotálamo anterior produce decremento en el número de timocitos, en las respuestas proliferativas de las células T al mitogénico Concanavalina A, en la actividad de las células asesinas naturales y en la producción de anticuerpos. Se ha observado que algunos de estos efectos son reversibles con la hipofisectomía, lo cual sugiere que están mediados por mecanismos neuroendocrinos.⁽¹²⁾

Estructuras límbicas del prosencéfalo. Entre éstas se encuentra el hipocampo, que por su efecto inhibitorio sobre el eje HHA,⁽²¹⁾ puede ser considerado como una importante área cerebral dedicada a la integración de la respuesta cognoscitiva, neurohormonal y neuroquímica a la emoción y el estrés.⁽²²⁾ Lo anterior fue demostrado claramente en los hallazgos obtenidos por Yehuda⁽²³⁾ y Starkman.⁽²⁴⁾ Yehuda⁽²³⁾ y sus cols. demostraron que los altos niveles de glucocorticoides que se observan durante los períodos prolongados de estrés provocan cambios en la plasticidad del hipocampo; y Starkman y cols.⁽²⁵⁾ encontraron que ocurre reducción del volumen del hipocampo del lado izquierdo después de un período de estrés severo.

Las lesiones en las estructuras límbicas del prosencéfalo también afectan las funciones inmunes. Las lesiones del hipocampo dorsal o del complejo nuclear de la amígdala provocan incremento transitorio de los esplenocitos y timocitos, y de las respuestas proliferativas de las células T al mitogénico Concanavalina A. Por otro lado, al lesionar el área septal y sus conexiones con el hipocampo ocurren alteraciones crónicas en las respuestas de las células T.⁽²⁶⁾

Núcleos autónomos del tallo cerebral. Lesiones en regiones específicas del tallo cerebral también provocan altera-

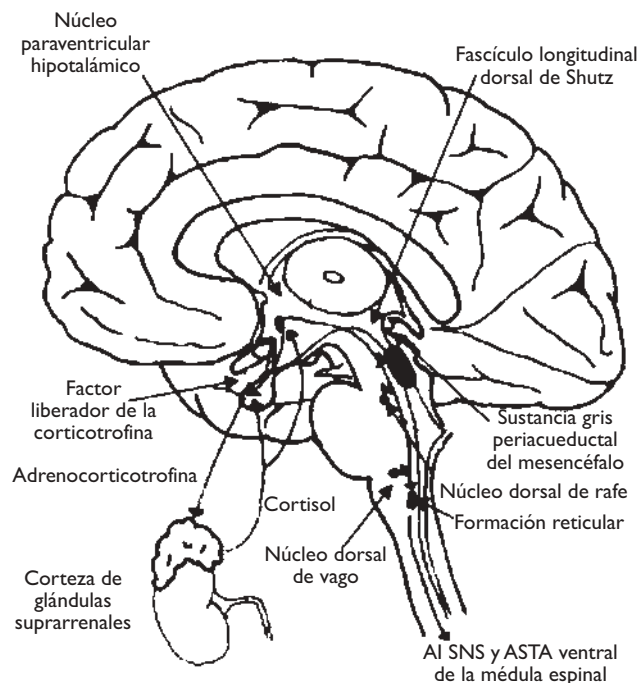


Figura 3. Estructura anatómica en respuesta al estrés.

ciones de las respuestas inmunes; por ejemplo, las lesiones en la formación reticular del bulbo y en la parte caudal del puente provocan una inhibición de las respuestas inmunes e involución tímica.⁽²⁷⁾

Las lesiones de los núcleos autónomos del tallo cerebral dañan sistemas monoaminérgicos importantes, como el noradrenérgico que se origina en la formación reticular caudal y cuyos axones proyectan al hipotálamo y a otras estructuras límbicas; y el serotoninérgico, ubicado en el núcleo rostral del rafe y cuyas fibras también terminan en el hipotálamo y sistema límbico; con estas lesiones se alteran numerosos eventos viscerales, neuroendocrinos y los procesos afectivos y cognoscitivos.⁽²⁸⁾

Efectores de la respuesta al estrés

El eje hipotálamo-hipófisis (pituitaria)-glándulas suprarrenales (eHPA) es el principal elector de la respuesta de estrés; su único componente nervioso es la subdivisión medial parvicelular del NPVH, que secreta el factor liberador de la corticotrofina (CRE o CRH) y arginina-vasopresina, llevadas a través de los capilares del sistema circulatorio portahipofisiario al órgano blanco, las células corticotróficas de la adenohipófisis. Ambas neurohormonas, en situaciones de no-estrés, se secretan de manera circádica en la capa externa de la eminencia media, con picos máximos de liberación durante la mañana.

Las células corticotróficas en la adenohipófisis liberan, a su vez, adrenocorticotrofina (ACTH), que pasa al torrente sanguíneo y alcanza su órgano blanco en la corteza de las glándulas suprarrenales, cuyas partes fasciculada y reticular secretan glucocorticoides, principalmente cortisol (ser humano) o corticosterona (rata) en respuesta a la estimulación del ACTH. Los glucocorticoides son los efectores finales del eje HPA y los principales reguladores del mismo, al interactuar con sus receptores ubicados en la hipófisis, el hipotálamo y regiones extrahipotalámicas como el locus coeruleus, algunos núcleos de los nervios craneales, la región ventral y subicular del hipocampo, el núcleo central de la amígdala, la corteza prefrontal, el septum lateral, y los núcleos del rafe.⁽²⁹⁾

Los otros electores de la respuesta al estrés, neurovegetativo y neurosomático, dependen parcialmente de la activación de las neuronas de la región lateral y medial del NPVH, las cuales, mediante el haz longitudinal dorsal de Schütz, proyectan a neuronas motoras parasimpáticas preganglionares a nivel del tallo cerebral, en el núcleo motor dorsal del vago (para las modificaciones cardiovasculares inducidas por estrés), al núcleo dorsal de la calota (tegmental dorsal) en la sustancia gris periacueductal y a neuronas de la formación reticular del bulbo y, por medio de ésta, a neuronas simpáticas preganglionares en el núcleo intermediolateral en los segmentos medulares torácicos y lumbares (sistema simpático); también contribuyen de manera indirecta a la activación de las motoneuronas alfa ubicadas en el asta ventral de la médula espinal, que generan las respuestas conductuales de pelear o huir^(28,29) (Figura 4).

El CRH (o CRF) se genera también en otras regiones encefálicas extrahipotalámicas, en las que es utilizado como neuromodulador; tales estructuras incluyen algunas áreas de la corteza cerebral, el tálamo, el complejo amigdalino, la cama nuclear de la estría terminal, la sustancia gris periacueductal, el locus coeruleus, el núcleo parabraquial, el núcleo dorsal del vago y la oliva inferior;⁽³⁰⁾ y posee receptores en el hipocampo, en donde ejerce efectos activadores ante situaciones de estrés. De esta manera la CRH (o CRF) se halla neuroanatómicamente bien localizada para mediar las respuestas límbicas, corticales y autónomas al estrés, así como para influir sobre los sistemas de transmisión monoaminérgicos que conforman la respuesta al estrés.

La amígdala se activa durante el estrés como consecuencia

Lesiones pequeñas de los núcleos parabraquiales ventral y medial (una parte de las conexiones sistema autónomo-hipotálamo-sistema límbico) provocan decremento de las respuestas proliferativas de los timocitos.⁽²¹⁾

Corteza cerebral. La corteza cerebral modula las respuestas inmunes de forma lateralizada; así, las lesiones en el hemisferio cerebral izquierdo del ratón producen decremento en el número de células T, y de la actividad de las células asesinas naturales; por el contrario, las lesiones del hemisferio cerebral derecho, generan respuestas opuestas, o sea, inmunofacilitación.⁽²²⁾

Respuestas del SNC a la inmunización

Se ha demostrado que algunas citoquinas son capaces de comunicarse con sitios específicos del hipotálamo, sistema límbico y con los núcleos autónomos del tallo cerebral en forma directa e indirecta; inducen así cambios específicos

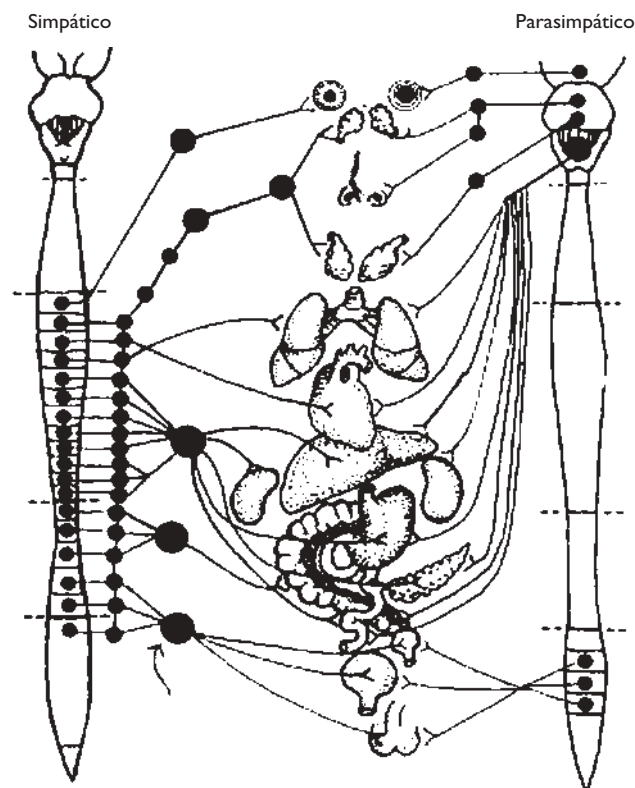


Figura 4. Esquema del sistema nervioso autónomo y sus dos grandes subdivisiones: simpático y parasimpático. Se aprecian diferencias fundamentales, el sistema nervioso simpático se origina en las regiones torácica y lumbar, mientras que el parasimpático proviene del tallo cerebral y de la región sacra. La distribución anatómica de los ganglios autónomos también es diferente: los ganglios simpáticos del tórax y abdomen se encuentran cerca de la médula espinal, y los ganglios parasimpáticos se encuentran directamente en estructuras del tallo cerebral y de la región sacra.

en el metabolismo central y secreción de las monoaminas^(8,11) y en la actividad eléctrica de las neuronas.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Esta influencia de las citoquinas sobre algunas regiones del SNC constituye la base para la afirmación de la existencia de comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema inmune.⁽¹³⁾

Mediadores de la comunicación inmune neural

Pépticos y neurotransmisores

Neurotransmisores: son mediadores que se sintetizan y secretan en las terminales axónicas de células nerviosas, aunque, según Bergquist y cols,⁽²⁰⁾ es posible que también tengan fuentes no neurales, como los linfocitos. Los neurotransmisores actúan directamente sobre los receptores ubicados en la membrana de otras neuronas o sobre diversos tipos de células blanco (ej. las células T),⁽¹⁴⁾ y producen en ellas cambios en la permeabilidad de la membrana y la acción de segundos mensajeros.⁽¹⁾

Entre los neurotransmisores que influyen sobre las células del sistema inmune se encuentran cuatro neuropéptidos, que estimulan la secreción de citoquinas por parte de diferentes tipos de células T;^(14,23) estos neuropéptidos son el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la somatostatina (SOM), la sustancia P, y el neuropéptido Y (NPY);⁽¹²⁾ y una monoamina, la epinefrina, que tiene un papel muy importante en la regulación de la función del sistema neuroinmunoendocrino. Los neuropéptidos modulan la secreción de las citoquinas de distintos tipos de poblaciones de células T helpers (Th), específicamente Th1 y Th2;⁽¹⁴⁾ esto lo hacen *in vitro*, y se considera que también pueden afectar las funciones de la célula *in vivo* bajo condiciones normales y patológicas.⁽¹²⁻¹⁵⁾

La estimulación directa de las células T por parte de los neuropéptidos CGRP, SOM y NPY, y por la dopamina, provoca también que se active la bi integrina y con ello ocurra la adhesión de estas células inmunes a la fibronectina (el mayor componente glicoproteico del fluido extracelular);⁽¹⁴⁾ los neuropéptidos desempeñan en esta función un papel muy importante porque sólo cuando las integrinas están activadas es posible la migración de las células T hacia todos los tejidos del organismo.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Los neurotransmisores son capaces de producir tanto signos positivos (proadhesivos) como negativos (anti-adhesivos), y de esta forma, regular la activación de las integrinas y la adhesión, y por tanto la comunicación de las células T con otras células.

Por otro lado, la epinefrina liberada periféricamente por las terminaciones axónicas de células del SNA o por la médula de las glándulas suprarrenales, tiene un efecto modulador sobre la función del sistema inmune y del eje HHA.⁽¹³⁾

Neuromoduladores y neurohormonas

Neuromoduladores: son mediadores secretados por las terminales nerviosas, y actúan solamente como moduladores

de las respuestas de células efectoras adyacentes o de otros neurotransmisores o mediadores.⁽¹⁾

Neurohormonas: son mediadores secretados por neuronas hipotalámicas, por células de la neurohipófisis o por ciertas glándulas endocrinas, dentro de la circulación general. Las neurohormonas están reguladas por el SNC⁽¹⁾ y son capaces de actuar a distancia; entre este grupo de mediadores se encuentran también las moléculas producidas por los leucocitos al ser expuestos al lipopolisacárido bacteriano del virus de la enfermedad de Newcastle; estos productos leucocíticos son muy similares, tanto antigénica como estructural y funcionalmente, a las beta, alfa y gammaendorfinas.⁽¹⁰⁾ Además estos leucocitos producen ARNm para la síntesis de proopiomelanocortina, la hormona precursora de la adrenocorticotropina (ACTH). El ACTH derivado de leucocitos es capaz de generar respuestas de corticoesteroides en animales hipofisectomizados inyectados con el virus.

Secreciones paracrinas: este tipo de mediadores los sintetizan células específicas, como los macrófagos o los linfocitos, y los liberan dentro de microambientes locales. Las secreciones paracrinas actúan sobre receptores de células blanco cercanas a las células secretoras. Este tipo de mediadores pueden actuar como neurotransmisores en un sitio y como secreciones paracrinas en otro, ejemplos de ellos son el polipéptido vasoactivo intestinal y el factor liberador de la corticotropina.⁽¹⁾

Citoquinas: son mediadores proteicos secretados por células del sistema inmune, por células vasculares endoteliales, por astrocitos y microglia del SNC e incluso por algunas neuronas.^(1,30) Las citoquinas a veces actúan localmente como secreciones paracrinas (ej. la interleuquina-2), en otras ocasiones actúan a distancia, como hormonas (ej. la interleuquina 1b), y en otras, se desempeñan como neuromoduladores centrales.⁽²⁾ Sus funciones son regular la respuesta inmune a una lesión o una infección,⁽¹⁹⁻²¹⁾ y generar señales para el crecimiento, diferenciación, activación y muerte celular dentro del sistema inmune.⁽²⁰⁾

Las citoquinas establecen contacto con el cerebro mediante el sistema vascular, debido a que pueden cruzar la barrera hematoencefálica y penetrar al SNC por las estructuras circunventriculares,^(2,12-15) estructuras nerviosas que más rápidamente se activan con la presencia de las citoquinas son los paraganglios y el núcleo del tracto solitario.⁽¹⁴⁾ El principal mecanismo que utilizan las citoquinas para comunicarse con el cerebro es la activación de segundos mensajeros y sus respectivas enzimas, entre ellos el óxido nítrico y su sintasa, y la prostaglandina y su enzima, la ciclooxigenasa.^(12,13)

Los principales efectos de las citoquinas sobre el SNC se ejercen a nivel neuroquímico, pues provocan aumento en los metabolitos de la serotonina y de la norepinefrina. Mediante los cambios neuronales, las citoquinas son capaces de generar cambios conductuales importantes, dirigidos específicamente a la adaptación y al mantenimiento de la homeostasis, como el aumento del sueño, la fatiga, la disminución del apetito y del deseo sexual.⁽²⁶⁾

Las citoquinas también parecen desempeñar un papel determinante en los trastornos psiquiátricos, particularmente en la esquizofrenia y en la enfermedad de Alzheimer;⁽³⁰⁻³³⁾ en esta última se ha observado un aumento en la concentración de interleuquina-1 (IL-1) e interleuquina-6 (IL-6), las cuales se han correlacionado con incrementos en la síntesis de las proteínas amiloides; por lo que se les puede considerar como uno de los factores determinantes de esta enfermedad.⁽³⁴⁾

Anatomía clínica

Las citoquinas pueden provocar aumentos en los niveles sanguíneos de glucocorticoides, al mismo tiempo que se incrementa el pico de la respuesta inmune de muchos antígenos; este incremento es atribuido al aumento del factor liberador de glucocorticoides derivado de los linfocitos y de la IL-1.^(34,35)

La respuesta al estrés es muy variada dependiendo de las estructuras de mayor afectación. Las alteraciones en la modalidad sensorial por conductas estresantes participan estructuras cerebrales, corticales, subcorticales y del tallo cerebral.

Las manifestaciones clínicas pueden referirse hacia el cráneo con dolor de cabeza hacia el corazón con taquicardia, a la piel con neurodermatitis, vitiligo y prurito, al siste-

ma gastrointestinal con estreñimiento, diarrea, colon irritable, al sistema genitourinario con trastornos en la función sexual etc., (Figura 5).

La IL-2 (interleuquina-2), una citoquina producida por las células Th, parece ejercer efectos sobre las células neuroendocrinas y las neuronas; estimula la producción de ACTH por parte de las células de la adenohipófisis y su administración a seres humanos, en pruebas clínicas provoca aumento en la ACTH y el cortisol plasmático, lo cual indica que puede afectar el HHA *in vivo*.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Otro tipo de citoquinas son los interferones, los cuales interactúan con receptores específicos de numerosas células. Este tipo de moléculas inmunes, especialmente los interferones alfa y beta, pueden inducir la producción de corticosteroides en las células de la glándula suprarrenal y, además, el interferón alfa puede inhibir la producción de testosterona de las células intersticiales de Leydig.⁽¹⁸⁾ Los interferones también actúan como neuromoduladores, por ejemplo, el interferón alfa aumenta la excitabilidad de neuronas en cultivo y altera la actividad eléctrica de neuronas en muchas regiones (corteza cerebral, hipocampo dorsal, hipotálamo ventromedial y núcleos parafasciculares talámicos).⁽¹²⁾

Quimioquinas: son mediadores secretados por diversos tipos de células del sistema inmune; actúan como quimioatrayentes para regular el tránsito de células inflamatorias y de otras células inmunológicamente relacionadas. Uno

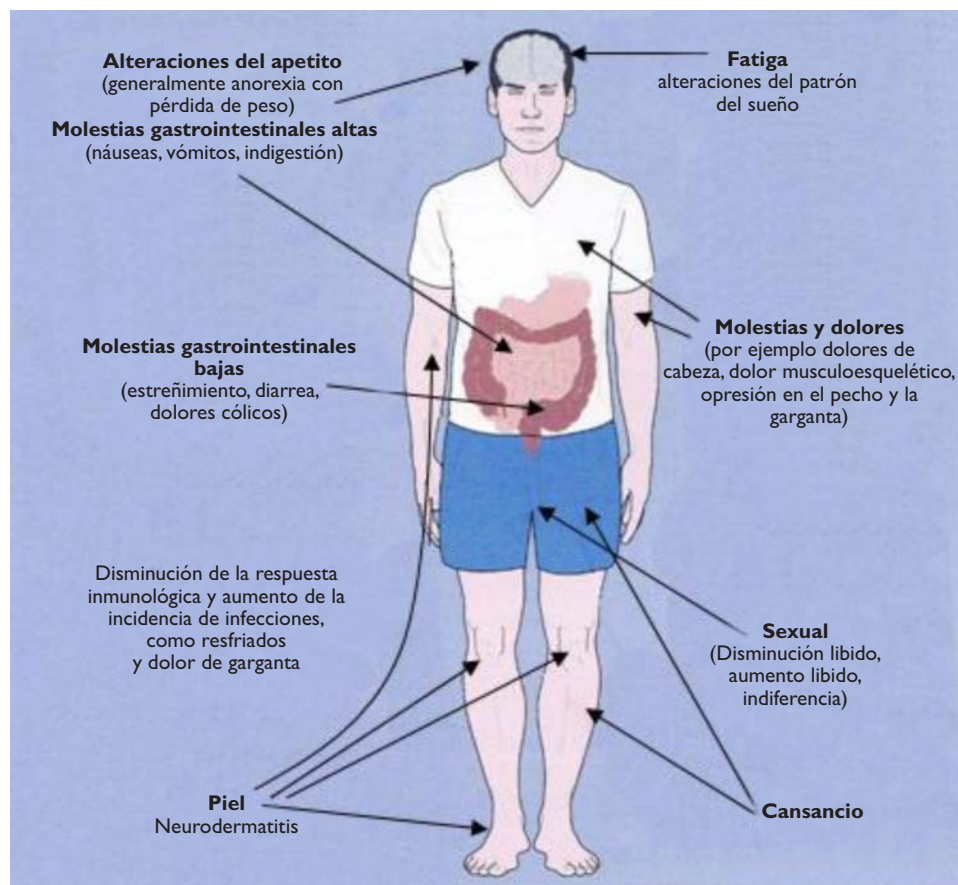


Figura 5. Síntomas físicos relacionados con el estrés.

de estos mediadores es la timosina, que es un péptido tímico que tiene la capacidad de alterar la actividad de varios circuitos neuroendocrinos; por ejemplo, la fracción 5 de la timosina incrementa la secreción de ACTH, beta-endorfina, corticosterona; hormona de crecimiento y de prolactina.⁽³⁴⁾

Factores de crecimiento: son mediadores secretados por una gran variedad de células, incluidas poblaciones celulares nerviosas, hormonales e inmunes. Los factores de crecimiento estimulan la supervivencia, proliferación, crecimiento y regeneración de células específicas.⁽³⁵⁻³⁸⁾

Factores estimuladores de la colonia: son mediadores secretados por las células de sostén, los cuales promueven el crecimiento y la proliferación de determinadas subpoblaciones de células embrionarias, que se diferenciarán en ciertas líneas celulares maduras, por ejemplo los granulocitos y los eritrocitos.⁽⁴⁾ Los receptores específicos para cada uno de estos mediadores en las células efectoras y la habilidad de estas células para responder a los mediadores que se encuentran presentes en su medio circundante, determinan la habilidad final de dichas células para responder individualmente a los signos provenientes del cuerpo y del cerebro. Esa respuesta integrativa influye en la manera como finalmente la colectividad celular responde a la enfermedad.⁽³⁹⁾

REFERENCIAS

1. Felten DL. Neural influence on immune responses: underlying sup positions and basic principles of neural-immune signaling. *Prog Brain Res* 2000;122: 381-389.
2. Heinze G. Mente-cerebro: Sus señales y su repercusión en el sistema inmunológico. *Sal Ment* 2001;24:3-9.
3. Kemeny ME, Gruenewald TL. Affect, cognition, the immune system and health. *Prog Dram Res* 2000;122:29 1-308.
4. Metalnikov 5, Chorine V. Role des reflexes conditionnels dans l' immunite. *Ann Ins Pasteur (Paris)* 1928;40:893-900. Citado en referencia 9.
5. Metalnikov 5, Chorine V. Role des reflexes condionnels dans la for mation des anticorps. *Compt Rend Seanc Soc Biol Fil* 1928;102:133-134. Citado en referencia 9.
6. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 1975;37:330-340.
7. Ader R. *Psychoneuroimmunology*, New York: Academic Press, 1981.
8. Cannon WB. Stresses and strains of homeostasis. *Amer J Med Sci* 1935;189:1-14.
9. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936;138:32.
10. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol* 1946;6:117.
11. Selye H. *The Stress of Life*, New York, Mc Graw-Hill 1956:15-54.
12. Sternberg EM. Interactions between the immune and neuroendocrine system. *Prog Brain Res* 2000;122:35-42.
13. Ader R, Cohen N. The influence of conditioning on immune responses. En: Ader R., Felten DL, y Cohen N, Eds. *Psychoneuroimmunology*, 2'. Ed., New York: Academic Press, 1991:611-646.
14. Giovambattista A, Chisari AN, Gaillard RC, Spenidi E. Modulatory role of the epineuric system in the neuroendocrine-immune system function. *Neuroimmunomod* 2000;8:98-106.
15. Levite M. Nervous immunity: neurotransmitters, extracellular K⁺ and T-cell function. *Trends Immunol*, 2001;22: 2-5.
16. Sanders VM, Powell-Oliver FE. b2- Adrenoceptor stimulation increases the number of antigen-specific precursor B lymphocytes that differentiate into IgM-secreting cells without affecting burst size. *J Immunol* 1992;148:1822-1829.
17. Becher B, Bnrker PA, Owens T, Antel JP. CD95-CD95L: can the brain learn from the immune system? *Trends Neurosci* 1998;21(3):114-117.
18. Felten DL, Cohen N, Ader R, Felten SY, Carlson SL, Roszman TL. Central neural circuits involved in neural immune interactions. En: Ader R., Felten DL, y Cohen N. Eds. *Psychoneuroimmunology*, 2'. Ed., New York: Academic Press, 1991:3-25.
19. Kim JJ, Diamond DM- The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories, *Nature Rev Neurosci* 2002;3:453-462.
20. Nelson RJ. Stress in Nelson FU. *An Introduction to behavioral Endocrinology*, Massachusetts, Sinauer Associates 2000;557-59 1.
21. McEwen GP. Protective and imaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Progr Brain Res* 2000;122:25-34.
22. McEwen GP. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance, *Brain Res* 2000;886:172-189.
23. Scaccianese S, Muscolo LA, Cigliana G, Navarra O, Nicolai R, Angelucci L. Evidence for a specific role of vasopressin in sustaining pituitary-adrenocortical stress response in the rat. *Endocrinol* 1991;128:3138-3143.
24. Cullinan WE, Herman J, Battaglia V, Watson SI. Pattern and time course of immediate gene activation following acute stress. *Neurosci* 1995;64:477-505.
25. Bakshi VP, Smith-Roe S, Newman SM, Grigoriadis DE, Kalin NR. Reduction of stress-induced behavior by antagonism of corticotropin-releasing hormone (CRH2) receptors in lateral or CRH1 receptors in amygdale. *J Neurosci* 2002;22:2 926-2935.
26. Dinan TU. Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function, *Life Sci* 1996;58:1683-1694.
27. Hsu DT, Lombardo KA, Heringa S, Bakshi E, Roseboom PH, Kailin NR. Corticotropin-releasing hormone messenger RNA distribution and stress-induced activation in the thalamus: *Neurosci* 2001;105:911-921.
28. Srunson KL, Eghbal-Afshadi M, Bender T, Chen Saram TZ. Long-term, progressive hippocampus cell loss and dysfunction induced by early-life administration of corticotrophin-releasing hormone reproduce the effects of early-life stress. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:8856-886 1.
29. Astonjones G, et al. Role of the locus coeruleus in emotional activation, *Progr Brain Res* 1996;107:379-402.
30. Bremner ID, et al. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety 1, *Preclinical studies*, *Synapse* 1996;23:28-38.
31. Van Bockstale EL, et al. Amygdaloidal corticotrophin-releasing factor targets locus ceruleans dendrites: substrate for the coordination emotional and cognitive limbs of the stress response J, *Neuroendocrinol* 1998;10:743-757.
32. De Kloet ER, Ditzl MS, Joels M. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys?. *Trends Neurosci* 1999;22:422-426.
33. Covelli Y. What is the stress? How does it correlate with the immune system? en Fabris N, Markovic BM, Spector NR, Jankovic D. (eds. *Neuro-immuno-modulation; The State of*

- the Art. Ann New York Acad Sci 1994;741:212-215.
34. Ehler F, Gaab I, Heinrichs M. (Psychoneuroendocrinology) contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress of disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, Biol Psychol 2001;57: 141-152.
35. Deuschle M, Schweiger U, Weber B et al, Diurnal activity and pulsality of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. J Clin Endocrinol Metab 1999;82:234-238.
36. Yehuda R, Southwick SM, Mason JW et al. Interactions of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the catecholaminergic system of the stress disorder. In: Guiller EL, editor. Biological assessment and treatment of PTSD. Washington: American Psychiatric Press 1990.
37. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's Syndrome. Biol Psychiatry 1992;32:756-765.
38. Bergquist J et al. Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation of lymphocyte function via an autocrine loop. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:12912-12916.
39. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. Am J Psychiatry 2000;157:5.

