

## Estrés y sistema inmune

Gómez González B,<sup>1</sup> Escobar A<sup>1</sup>**RESUMEN**

El término estrés denota el efecto de estímulos aversivos que perturban gravemente la homeostasis sobre las constantes fisiológicas y la conducta de los seres vivientes. La respuesta al estrés está controlada por el sistema nervioso central y los tres sistemas encargados de mantener la homeostasis: nervioso autónomo, endocrino e inmune. En las primeras descripciones del síndrome general de alarma (respuesta al estrés), realizadas por Selye (1936), se describió hipotrofia del timo y de los ganglios linfáticos. Estudios clínicos y experimentales en el ser humano han mostrado que el estrés psicosocial produce aumento en la susceptibilidad y evolución de enfermedades infecciosas, e incremento en el tiempo de cicatrización de heridas en individuos jóvenes y adultos. De igual forma, en modelos animales el estrés acelera el desarrollo y crecimiento de tumores, retrasa la producción de anticuerpos y suprime la actividad de las células asesinas naturales, linfocitos T citotóxicos y macrófagos ante la exposición del organismo a un agente infeccioso. Los efectos del estrés sobre el funcionamiento inmune están mediados por los glucocorticoides y las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina. Los glucocorticoides y la adrenalina se liberan por la glándula suprarrenal durante la exposición del organismo al estrés, mientras que la noradrenalina se libera en las terminales simpáticas que inervan los órganos del sistema inmune. La adrenalectomía o la simpatectomía en modelos animales disminuyen los niveles circulantes de glucocorticoides y catecolaminas, y suprimen los efectos adversos del estrés sobre la función inmune. Las hormonas que se liberan durante la exposición del organismo al estrés pueden incidir sobre el inicio y curso de las enfermedades y prolongar el tiempo de tratamiento, con lo que aumentan los costos sociales y económicos de la enfermedad y su tratamiento.

**Palabras clave:** eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, glucocorticoides, catecolaminas, enfermedades infecciosas, cicatrización de heridas.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(1): 30-38

**Stress and immunological system****ABSTRACT**

Stress is defined as the relationship between adverse stimuli that seriously threaten homeostasis and the physiological and behavioral responses of the organism to those stimuli. Central nervous system executes control on the stress response by coordinating those systems involved in homeostasis maintenance, namely the autonomic, neuroendocrine and immune systems. Since the first report of the general adaptation syndrome by Hans Selye in 1936, it was described that stress produces thymus and lymph nodes hypotrophy. Later, clinical and experimental studies in humans and on animal models have shown that stress suppresses immune function with concomitant consequences on individual's health. In young and adult human beings, psychosocial stress has been related to increased susceptibility and longer duration of infectious diseases, such as influenza, herpes virus infection and AIDS, and stress is also capable to prolong wound healing. Also in animal models, stress reduces antibody production, inhibits normal functioning of natural killer cells, cytotoxic lymphocyte T cells and macrophages and can increase the growth rate and metastasis of carcinogenic tumors, such as mammary gland tumor, controlled by natural killer cells. The adverse immunosuppressive stress effects are mediated by the stress hormones glucocorticoids and catecholamines, epinephrine (adrenaline) and norepinephrine (noradrenaline). Glucocorticoids, cortisol in humans, are released by the adrenal gland cortex, whereas the catecholamine epinephrine (adrenaline) is synthesized and released by the adrenal gland medulla; both hormones, cortisol and adrenaline, reach higher concentrations in the blood stream during exposure to stress stimuli. At the same time, noradrenaline is released directly on immune organs and tissues by terminal endings of sympathetic nervous system neurons, which form synaptic-like connections with the immune cells. Adrenalectomy or sympathectomy in animal models prevent the stress response, thus glucocorticoides, adrenaline and noradrenaline blood levels remain unchanged and immunosuppression does not develop. In conclusion, stress and its hormones, glucocorticoids and catecholamines, are capable to alter the illness onset and course and also delay healing of wounds, with a consequent significant economical and social impact.

**Key words:** Hypothalamus-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids, catecholamines, infectious diseases, wound healing.  
Rev Mex Neuroci 2006; 7(1): 30-38

1. Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correspondencia:

Psicol. Beatriz Gómez González

Departamento de Biología Celular y Fisiología,  
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.  
Círculo Escolar, Ciudad Universitaria,  
México D.F., 04510.

Correo electrónico: beatriz\_gomez\_gonzalez@hotmail.com

**INTRODUCCIÓN**

El término estrés deriva del vocablo inglés *stresse*, usado durante la Edad Media para denotar el sufrimiento y pobreza de las personas; *stresse* a su vez, tiene su origen en los vocablos *destresse* y *estrece* del francés antiguo, ambos con significados de opresión, dolor y sufrimiento. La raíz más antigua de la cual deriva *estrece* es del latín *strictia*, término vulgar para el vocablo latino *strictus*; este último es el

pasado participio de *stringere* que significa oprimir, apretar o atar.<sup>1</sup> La palabra estrés inicialmente se usó en el campo de la ingeniería para hacer referencia a la fuerza o sistema de fuerzas que, aplicadas sobre una estructura o un metal, conducen a la deformación.<sup>2</sup> En 1936 Hans Selye<sup>3</sup> introdujo el término estrés al campo de las ciencias biológicas para denotar un síndrome producido por diversos agentes nocivos, cuya finalidad era promover la adaptación del organismo a su medio cambiante. Actualmente se considera que el concepto estrés denota la relación que existe entre estímulos aversivos que perturban gravemente la homeostasis del organismo y las respuestas, fisiológicas y conductuales del organismo, ante la estimulación aversiva.<sup>4,5</sup>

### **MEDIADORES DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON EL SISTEMA INMUNE**

La respuesta al estrés está controlada por el sistema nervioso central (SNC) y la coordinación que éste ejerce sobre los tres sistemas encargados de mantener la homeostasis: autónomo, endocrino e inmune. El principal efector de la respuesta al estrés es el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales (HHS). En el hipotálamo, las neuronas de la región parvocelular del núcleo paraventricular poseen axones que se proyectan a la capa externa de la eminencia media donde secretan la hormona liberadora de corticotrofina (CRH). La hormona liberadora de corticotrofina desde la circulación porta-hipofisiaria estimula a las células corticotropas de la adenohipófisis a que secreten hormona adrenocorticotrofa (ACTH). El ACTH tiene como órgano blanco la corteza de las glándulas suprarrenales, específicamente las porciones fasciculada y reticular, que en respuesta a la estimulación de la ACTH secretan glucocorticoides; en el ser humano el principal glucocorticoide es el cortisol<sup>6</sup> (Figura 1).

El sistema nervioso autónomo en su división simpática es otro efector de la respuesta al estrés. La exposición del organismo a condiciones adversas genera activación de las neuronas preganglionares simpáticas, ubicadas en el asta intermediolateral de los segmentos torácico 1 a lumbar 2 de la médula espinal, y liberación concomitante de noradrenalina por las neuronas posganglionares simpáticas.<sup>7</sup> Asimismo, la activación simpática estimula a las células cromafines de la médula de las glándulas suprarrenales a que secreten adrenalina al torrente sanguíneo.<sup>7</sup> La adrenalina aumenta las tasas cardíaca y respiratoria y el flujo sanguíneo a los músculos, con lo que prepara al organismo para emitir una de dos respuestas, pelear o huir.<sup>8</sup>

Ambos tipos hormonales, glucocorticoides y catecolaminas, liberados durante la exposición del

organismo al estrés, ejercen funciones inmunomoduladoras, con lo que contribuyen a regular el funcionamiento del tercer efector de la respuesta al estrés, el sistema inmunológico (Figuras 1 y 2). Selye en 1936,<sup>3</sup> al describir por primera vez la respuesta al estrés, mostró que posterior a la exposición del organismo a condiciones adversas durante periodos prolongados, se presenta lo que él denominó la triada del estrés: hipertrofia suprarrenal, ulceración gástrica e hipotrofia del timo y de los ganglios linfáticos. Posteriormente se observó que durante las fases de alarma y agotamiento del síndrome general de adaptación o síndrome de estrés, ocurre inhibición del sistema inmune como parte de la respuesta normal del organismo ante la estimulación aversiva.<sup>9</sup> Los glucocorticoides y las neurohormonas adrenalina y noradrenalina, en el intento por restablecer la homeostasis del organismo y hacer frente a la situación de estrés, inhiben el funcionamiento de los sistemas con mayor gasto energético como el digestivo, el crecimiento y el sistema inmunológico.<sup>8,9</sup> Así, durante la exposición del organismo al estrés ocurre hipofuncionamiento del sistema inmune, con lo que el organismo queda expuesto a la acción de los agentes infecciosos del ambiente, es más susceptible a padecer enfermedades e incluso puede sucumbir.<sup>9</sup>

Los principales mediadores de los efectos inmunomoduladores del estrés, glucocorticoides y las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina, ejercen influencia directa sobre el funcionamiento de las células inmunes al acoplarse a sus receptores específicos, localizados en el citoplasma y membrana celular, respectivamente; y también ejercen efectos indirectos al alterar la producción de citocinas como el interferón  $\gamma$ , el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1, 2 y 6 (IL-1, IL-2 e IL-6), todas necesarias para la maduración y movilización de los linfocitos y otras células inmunitarias.<sup>10</sup> Los órganos linfoides primarios y secundarios, así como los siguientes tipos celulares: linfocitos T y B, neurotrófilos, monocitos y macrófagos, poseen receptores tipo II-glucocorticoide para las hormonas corticoesteroides.<sup>11,12</sup> Desde estudios pioneros se describieron los efectos inmunomoduladores de los glucocorticoides. Selye, en 1936,<sup>3</sup> mostró hipotrofia del timo y de los ganglios linfáticos subsiguiente a la exposición del organismo al estrés y ya previamente, Jaffe<sup>13</sup> había descrito que la adrenalectomía en la rata generaba hipertrofia del timo. Los glucocorticoides, al acoplarse a sus receptores citoplásmicos en las células del sistema inmune, se traslocan al núcleo y funcionan como factores de la transcripción para numerosas proteínas sintetizadas por linfocitos, macrófagos y otros tipos celulares del sistema inmune; entre las proteínas, cuyos genes

poseen elementos de respuesta a los glucocorticoides, se encuentran las citocinas y los receptores y antígenos de superficie de las células inmunológicas.<sup>14</sup>

Las catecolaminas adrenalina y noradrenalina modulan el funcionamiento del sistema inmune a través de sus receptores  $\beta$  localizados en todos los órganos inmunes y en los linfocitos T y B, las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), los monocitos y macrófagos.<sup>15</sup> El sistema nervioso autónomo, en su división simpática, inerva la red vascular y parénquima de los órganos linfoides primarios, como la médula ósea y el timo, y también inerva a los órganos linfoides secundarios, el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide asociado a la mucosa pulmonar y al intestino.<sup>16</sup> Las fibras del sistema nervioso simpático arborizan dentro de compartimentos específicos en los órganos linfáticos, en la vaina periarteriolar linfática y seno marginal de la pulpa blanca del bazo y en los cordones medulares, corteza y paracorteza de los ganglios linfáticos;<sup>17</sup> y establecen contactos, similares a sinapsis neurona-neurona, con células inmunes como linfocitos T, granulocitos, macrófagos y células asesinas naturales (NK).<sup>18</sup> La inervación simpática de los órganos del sistema inmune promueve la maduración y movilización de los linfocitos, timocitos, células asesinas naturales y granulocitos en condiciones normales y durante infección del organismo; mientras que la denervación, por el uso de antagonistas noradrenérgicos o por simpatectomía, produce supresión de la respuesta inmune ante la inoculación con agentes extraños al organismo, como lipopolisacáridos y, por ende, aumenta la magnitud de los síntomas de enfermedad en los animales experimentales.<sup>19</sup>

### **PSICONEUROINMUNOLOGÍA**

La psiconeuroinmunología es la interdisciplina que tiene como objeto de estudio las relaciones anatómicas y funcionales que existen entre los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino. La psiconeuroinmunología como disciplina científica surgió en la década de 1970, durante la que Ader y Cohen<sup>20</sup> publicaron un trabajo donde describieron el condicionamiento clásico o pavloviano de algunos parámetros de la respuesta inmunológica en animales experimentales. Antes que Ader y Cohen<sup>20</sup> acuñaran el término psiconeuroinmunología hubo varios reportes en la literatura que mostraban la influencia de patrones conductuales sobre la reactividad inmunológica de animales experimentales y seres humanos;<sup>21</sup> también se reportaron alteraciones inmunológicas posteriores a modificación del funcionamiento de los sistemas nervioso o endocrino y viceversa, cambios en el funcionamiento del sistema nervioso subsecuentes a la exposición a antígenos.<sup>11</sup>

Desde su surgimiento, la psiconeuroinmunología estudió la influencia de conductas emocionales sobre el funcionamiento del sistema inmunológico, principalmente el efecto inmunosupresor de la exposición del organismo al estrés. En fechas recientes, se han estudiado también los efectos de estados emocionales no aversivos sobre el funcionamiento del sistema inmune y el proceso salud-enfermedad.<sup>22</sup> En esta monografía se describirán algunos experimentos en modelos animales, relativos a los efectos del estrés sobre el funcionamiento del sistema inmune y su trascendencia en la morbilidad y mortalidad asociadas a enfermedades infecciosas, autoinmunes y cáncer; asimismo, se describirán estudios experimentales y clínicos realizados en seres humanos con respecto al efecto del estrés sobre el funcionamiento del sistema inmunológico y su capacidad para hacer frente a procesos infecciosos y de cicatrización de heridas.

### **ESTRÉS Y SISTEMA INMUNE EN MODELOS ANIMALES EXPERIMENTALES**

En 1975 el inmunólogo Hugo Besedowsky<sup>23</sup> describió por primera vez que subsecuente a la inmunización de animales experimentales con eritrocitos de distintas especies o con virus, se presentaba incremento en la liberación de glucocorticoides por la corteza de las glándulas suprarrenales. Con base en sus observaciones, Besedowsky sugirió que la liberación de glucocorticoides durante las fases tempranas de la exposición del organismo a los antígenos, podría ejercer algún efecto sobre la forma en que el sistema inmune reaccionaba a inmunizaciones subsecuentes. Para estudiar el efecto de las hormonas del estrés sobre la reactividad del sistema inmune, Besedowsky et al.<sup>23</sup> inmunizaron a ratas con eritrocitos de caballo, en los seis días subsecuentes a la inmunización observaron el pico máximo de liberación de glucocorticoides; entonces expusieron a los sujetos experimentales a eritrocitos de oveja, y se observó la reactividad del sistema inmunológico ante el nuevo antígeno. En todos los sujetos estudiados hubo generación de anticuerpos contra los eritrocitos de caballo; sin embargo, no hubo producción de anticuerpos contra los eritrocitos de oveja cuando se inmunizó a los sujetos durante el pico máximo de circulación de glucocorticoides.<sup>23</sup> Por el contrario, ratas con niveles circulantes bajos de glucocorticoides por adrenalectomía durante la vida adulta, produjeron anticuerpos contra los eritrocitos de las dos especies usadas (caballo y oveja) independientemente del momento en que ocurrió la inmunización.<sup>23</sup>

Posteriormente, se estudiaron los efectos del estrés sobre el funcionamiento y proliferación de cada uno de los tipos celulares del sistema inmune.

En el ratón, Monjan y Collector<sup>24</sup> encontraron que el estrés agudo, por exposición a ruido durante periodos variables de 2-3 horas diarias por menos de 10 días consecutivos, redujo la proliferación de linfocitos B y T ante los mitógenos lipopolisacárido y concanavalina A, en comparación con ratones control libres de manipulación de estrés. En ese estudio, Monjan y Collector<sup>24</sup> observaron que la exposición al estrés crónico (con duración mayor a 20 días), produjo niveles de proliferación de linfocitos T y B similares o incluso mayores a los observados en el grupo control. La aparente contradicción con respecto a los efectos del estrés agudo sobre la proliferación de linfocitos T y B es en realidad réplica de la descripción original de Selye,<sup>3,9</sup> relativa a que durante las fases de alarma y agotamiento del síndrome de estrés ocurre inhibición del sistema inmune; mientras que, durante la etapa de resistencia, el organismo aprende a lidiar con el estrés y se adapta a las condiciones adversas. Por otro lado, el grado de inhibición de la proliferación de los linfocitos T y B ante sus mitógenos específicos varía en función de la magnitud del estrés; en la rata, Keller et al.<sup>25</sup> encontraron que ante intensidades cada vez mayores de descargas eléctricas administradas a la cola del sujeto, hubo inhibición progresiva en las respuestas proliferativas de los linfocitos, hasta lograr niveles indetectables de proliferación en los sujetos expuestos a la descarga eléctrica de mayor intensidad y duración (3mA/min. durante 18 horas).

El estrés agudo, por inmersión en agua fría por cinco minutos durante 1-8 días en los sujetos experimentales, redujo el número de las células asesinas naturales en el bazo.<sup>26</sup> De igual forma, en ratones infectados con el virus herpes simple, sometidos a 16 horas de inmovilización diaria durante varios días previos y subsecuentes a la inmunización, se encontró supresión en la actividad de las células asesinas naturales e inhibición en la producción de linfocitos T citotóxicos dirigidos específicamente contra el virus.<sup>27</sup>

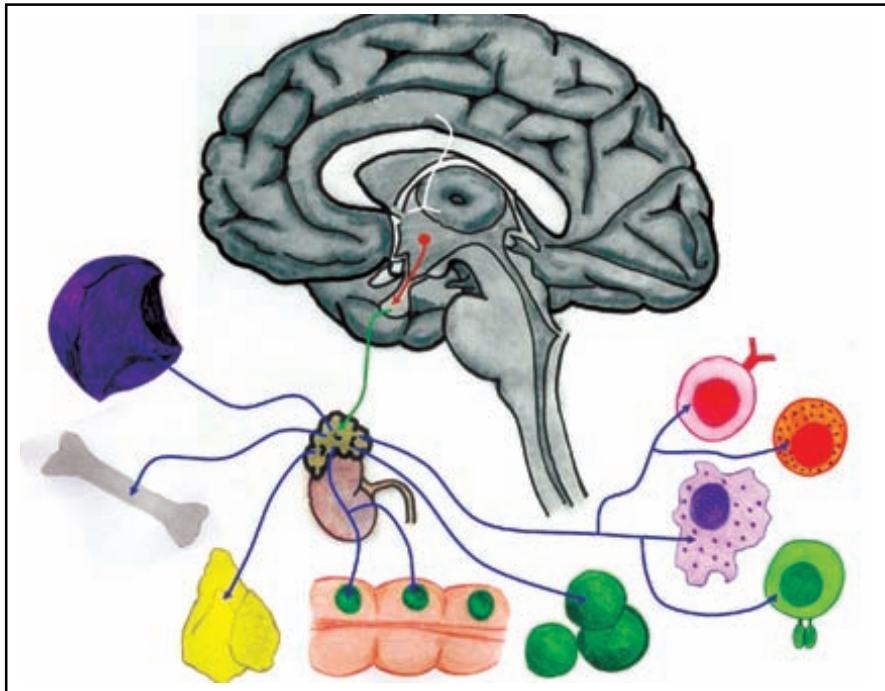
La respuesta humoral del sistema inmune ante agentes extraños al organismo también está sujeta a las influencias moduladoras del estrés. En roedores, como la rata y el ratón, se ha descrito que el estrés crónico ejerce efectos adversos sobre la producción de anticuerpos contra virus inoculados previamente o durante la exposición del organismo al estrés;<sup>11</sup> en el ratón, el estrés por inmovilización durante periodos variables de tiempo produjo retraso en la producción de anticuerpos contra el virus de la influenza.<sup>28</sup> Okimura y Nigo<sup>29</sup> encontraron también que la inmovilización por 12 horas durante dos días consecutivos, redujo la producción de anticuerpos contra eritrocitos de oveja y el número de linfocitos T, formadores de anticuerpo, en el ra-

tón adulto. En ese estudio,<sup>29</sup> los efectos del estrés sobre el funcionamiento del sistema inmune estuvieron mediados por activación de los dos sistemas encargados de controlar la respuesta al estrés, el neuroendocrino y el nervioso simpático; puesto que, la adrenalectomía o la simpatectomía previas a la inmovilización revirtieron los efectos inmunosupresores del estrés.

La exposición a estrés durante el desarrollo temprano también ejerce efectos adversos sobre el funcionamiento del sistema inmune en la vida adulta. El estrés prenatal por aislamiento de la madre y exposición a ruido y luz intensa durante la última semana de la gestación en la rata, redujo la respuesta proliferativa de los linfocitos B y disminuyó la actividad citotóxica de las células asesinas naturales en el bazo y en la circulación periférica de ratas de dos meses de edad.<sup>30</sup> El estrés posnatal por destete temprano en la rata, realizado una semana antes de la edad normal de destete (en el día posnatal 22), también redujo las respuestas proliferativas de los linfocitos T ante el mitógeno fitohemaglutinina.<sup>31</sup>

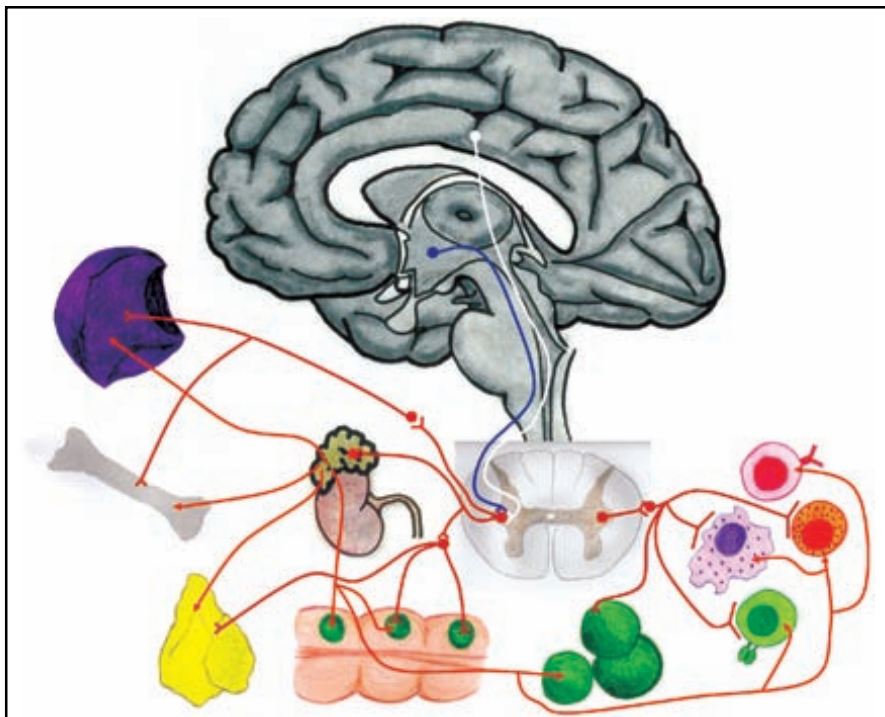
Las alteraciones inmunológicas subsecuentes a la exposición del organismo al estrés tienen importantes repercusiones sobre el estado de salud en los animales experimentales. En el caso de un modelo de cáncer de mama en la rata, cuya metástasis al pulmón está controlada por las células asesinas naturales, se describió que el estrés por nado forzado redujo la actividad de las células asesinas naturales y en consecuencia aumentó al doble la metástasis al pulmón.<sup>32</sup> En el ratón, el estrés incrementó el desarrollo y gravedad de una infección con virus herpes simple en los sistemas nervioso periférico y nervioso central, reprimió las respuestas citotóxicas de los linfocitos T, y reactivó al virus latente después de un periodo asintomático postinoculación.<sup>33</sup> De igual forma, en primates no humanos se encontró que el estrés social contribuyó a aumentar la velocidad de progresión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.<sup>34</sup> Los *Macacos rhesus* a los que se inoculó con el virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS), y que estuvieron expuestos a cambios en la composición del grupo social, presentaron altas concentraciones plasmáticas de ARN del virus y desarrollaron el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, en comparación con los controles colocados en ambientes sociales estables. El estrés social, con el aumento concomitante en la expresión del ARN del virus disminuyó el tiempo de supervivencia postinoculación de los sujetos experimentales.<sup>34</sup>

En modelos animales experimentales también se han estudiado los efectos de las hormonas del estrés sobre la progresión de enfermedades autoinmunes. Dado que niveles elevados de glucocorticoides circulantes están relacionados con efectos inmunosu-



NPVH: núcleo paraventricular del hipotálamo.  
 CRH: hormona liberadora de corticotrofina.  
 ACTH: hormona adrenocorticotrofa.  
 CS: corteza suprarrenal.  
 cort: cortisol.  
 B: bazo.  
 MO: médula ósea.  
 T: timo.  
 TLAMG: tejido linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal.  
 GL: ganglios linfáticos.  
 LT: linfocito T.  
 LB: linfocito B.  
 M: macrófago.  
 NK: célula asesina natural.

**Figura 1.** Eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal y su relación con el sistema inmune. La figura muestra los órganos y tipos celulares del sistema inmune que poseen receptores para glucocorticoides, y que en condiciones de estrés presentan inhibición en su funcionamiento.



NPVH: núcleo paraventricular del hipotálamo.  
 SNS: sistema nervioso simpático.  
 NA: noradrenalina.  
 A: adrenalina.  
 ACh: acetilcolina.  
 MS: médula de la glándula suprarrenal.  
 B: bazo.  
 MO: médula ósea.  
 T: timo.  
 TLAMG: tejido linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal.  
 GL: ganglios linfáticos.  
 LT: linfocito T.  
 LB: linfocito B.  
 M: macrófago.  
 NK: célula asesina natural.

**Figura 2.** Sistema nervioso simpático y su relación con el sistema inmune. La figura muestra los órganos del sistema inmune que poseen innervación autónoma por parte del sistema nervioso simpático; así como los tipos celulares del sistema inmune con los que las fibras posganglionares simpáticas establecen conexiones similares a sinapsis.

presores, durante mucho tiempo se consideró que niveles bajos de glucocorticoides facilitarían el funcionamiento inmunológico y aumentarían el riesgo de que las células del sistema inmune reaccionaran contra elementos propios del organismo, favoreciendo la aparición de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes.<sup>35</sup> Con el uso de un modelo animal experimental de esclerosis múltiple en la rata, Mason et al.<sup>36</sup> encontraron que

niveles basales normales de glucocorticoides eran necesarios para impedir la aparición de los síntomas de la enfermedad. Mason et al.<sup>36</sup> adrenalectomizaron ratas adultas y las expusieron a una proteína extraída de la médula espinal que en la rata causa una enfermedad similar a la esclerosis múltiple. La mayoría de las ratas adrenalectomizadas que no recibieron reemplazo hormonal, con el fin de mantener niveles circulantes bajos de glucocorticoides,

murieron durante las primeras 12 horas después de la administración de la proteína, y las que sobrevivieron presentaron síntomas graves de "esclerosis múltiple" en comparación con ratas adrenalectomizadas con reemplazo hormonal y con animales control.<sup>36</sup> Mason et al.<sup>36</sup> encontraron una curva dosis-respuesta en la modulación que los glucocorticoides ejercieron sobre la aparición de los síntomas de esclerosis múltiple: entre mayores fueron los niveles circulantes de glucocorticoides, menor fue la incidencia de síntomas de esclerosis múltiple y conforme disminuyeron los niveles circulantes de glucocorticoides (hasta llegar a cero en las ratas adrenalectomizadas sin reemplazo hormonal), aumentó la incidencia y gravedad de la sintomatología de esclerosis múltiple en los animales experimentales.

## **ESTRÉS Y SISTEMA INMUNE EN SERES HUMANOS**

El estrés es un problema cotidiano en los seres humanos; a cada momento el hombre se enfrenta a estimulación adversa en el hogar, trabajo y ciudad y, ocasionalmente, los individuos están sujetos a condiciones graves que ponen en peligro su vida como asaltos, secuestros o guerras. En todas esas circunstancias, la respuesta fisiológica al estrés le permite al ser humano adaptarse a las condiciones cambiantes del ambiente y emitir la respuesta conductual apropiada, quedarse y hacer frente a la situación de estrés o bien escapar (respuesta de pelear o huir de Cannon<sup>8</sup>). En los seres humanos, al igual que en otros mamíferos, la exposición prolongada al estrés y el mantenimiento de niveles circulantes elevados de glucocorticoides y catecolaminas conllevan supresión del funcionamiento del sistema inmune, con el consecuente aumento en la susceptibilidad para contraer infecciones y de prolongar la duración de las enfermedades infecciosas y el tiempo de cicatrización de heridas.<sup>35,37</sup> Adicionalmente, los individuos expuestos a estrés crónico tienen mayores probabilidades de presentar hábitos higiénicos y de salud deletéreos en comparación con personas libres de estrés, como patrones de sueño alterados, malnutrición o desnutrición, sedentarismo y consumo excesivo de drogas de abuso (alcohol y nicotina); con lo que potencian los efectos adversos del estrés sobre el funcionamiento inmunológico y sus repercusiones sobre la salud.<sup>10</sup>

En el ser humano, la mayor parte de los estudios que abordan los efectos del estrés sobre el funcionamiento del sistema inmune son de diseño *ex post facto*; es decir, se realizan en personas que estuvieron expuestas a condiciones adversas durante algún momento inmediato anterior de su vida, se mide con pruebas psicológicas el nivel de estrés a que estuvieron sometidas y la forma en que lidiaron con él, y se realizan pruebas *in vitro* del funcionamien-

to del sistema inmunológico. Existen también otros estudios experimentales en los que se inocula con algún agente infeccioso, o se realizan pequeñas heridas estándar en la piel y se evalúa la reactividad inmunológica y la morbilidad de la enfermedad o el tiempo requerido para sanar. Finalmente, también existen reportes clínicos de correlación entre duración de enfermedades crónicas y exposición a estrés crónico.

## **Efectos del estrés sobre el funcionamiento del sistema inmune y sus repercusiones sobre el estado de salud de los individuos**

En la literatura existen reportes que abordan el estudio de los efectos del estrés sobre el funcionamiento del sistema inmune en los seres humanos desde una perspectiva experimental; los dos campos de la psiconeuroinmunología en los que se ha incursionado en el estudio experimental, incluyen el desarrollo de enfermedades infecciosas no graves y la cicatrización de heridas superficiales. En uno de los primeros estudios, realizado en 394 voluntarios adultos a los que se inoculó con cinco cepas de virus que afectan al sistema respiratorio, se encontró que la gravedad de la infección respiratoria y de los síntomas clínicos de resfriado aumentó de manera dosis-respuesta conforme incrementó el grado de estrés reportado.<sup>38</sup> Los participantes en el estudio contestaron un cuestionario en el que se les preguntó acerca del número de eventos adversos en ese momento de su vida, y el grado en que el individuo percibió que ese evento excedió su habilidad para lidiar con el estrés; ambas medidas se colapsaron en un índice de estrés y se usaron como predictores de la gravedad y duración de la enfermedad respiratoria.<sup>38</sup> Los participantes del estudio que estuvieron sujetos a estrés durante periodos mayores a un mes y que reportaron más problemas interpersonales con la familia y amigos cercanos, presentaron cuadros de resfriado más frecuentemente que los sujetos que reportaron bajos niveles de estrés.<sup>38</sup>

Asimismo, adultos mayores sujetos a estrés crónico por el cuidado continuo de su cónyuge con demencia de Alzheimer presentaron retraso en la cicatrización de heridas superficiales.<sup>39</sup> En un estudio experimental hecho por Kiecolt-Glaser et al.<sup>39</sup> en el que se realizaron pequeñas heridas superficiales en la piel, se encontró que las esposas cuidadoras de pacientes con demencia requirieron 24% más tiempo para cicatrizar la herida, en comparación con otras mujeres de la misma edad y condición sociodemográfica que no tenían a su cargo algún familiar enfermo. En las mujeres cuidadoras se encontró que los leucocitos sanguíneos periféricos producían menores cantidades de citocinas pro-

inflamatorias como las interleucinas 1 (IL-1) y 8 (IL-8) ante la estimulación con lipopolisacáridos, mecanismo por el cual pudo ocurrir el retraso en la cicatrización.<sup>39</sup> En personas jóvenes, se ha mostrado que otra forma de estrés, el estrés académico, también ejerce efectos adversos sobre la cicatrización de heridas; en estudiantes universitarios con heridas estandarizadas en el paladar duro, se observó que la velocidad de cicatrización fue 40% menor durante el tiempo de exámenes, en comparación con la cicatrización de una herida con las mismas características durante el periodo vacacional.<sup>40</sup> Ambos experimentos, en adultos mayores y en jóvenes, corroboran las observaciones clínicas que muestran que los pacientes con mayor temor y estrés antes de una cirugía mayor son los que con mayor frecuencia tienen peores pronósticos, tienen más complicaciones postoperatorias y requieren mayor tiempo de hospitalización y rehospitalización.<sup>10</sup>

En la psiconeuroinmunología es más común el uso de modelos "naturalísticos" para el estudio de las influencias psicosociales sobre la reactividad inmunológica. Así, se encontró que en individuos adultos el estrés por muerte del cónyuge, por accidente o enfermedad, redujo la responsividad de los linfocitos a los mitógenos concanavalina A y fitohemaglutinina, dos y ocho semanas después de la pérdida del ser querido, al compararse contra controles sanos que no sufrieron pérdida de seres queridos durante los dos años previos.<sup>41</sup> El estrés crónico por la dedicación de tiempo completo al cuidado del cónyuge con demencia también redujo la producción de anticuerpos contra la vacuna del neumococo durante los seis meses subsiguientes a su administración, en comparación con la estabilidad en los niveles de anticuerpo contra la vacuna antibacterial observados en personas de la misma edad y sexo que no cuidaban de familiares enfermos.<sup>42</sup> En otra población de adultos mayores cuidadores de su cónyuge con demencia, se encontró reducción en la inmunidad celular y humoral ante una vacuna contra el virus de la influenza, en comparación con individuos del mismo sexo y edad que no eran cuidadores de familiares enfermos.<sup>43</sup>

En individuos jóvenes también se han reportado efectos del estrés sobre la respuesta del sistema inmune ante la administración de vacunas contra la infección de hepatitis B y rubéola.<sup>44,45</sup> En esos estudios, los individuos que reportaron estar sujetos a mayores niveles de estrés presentaron respuestas inmunes ante las vacunas que se caracterizaron por retraso y disminución en la producción de anticuerpos, así como respuestas celulares y humorales de menor duración en comparación con los controles.<sup>44,45</sup> Se sabe que la capacidad protectora antiviral y antibacterial de las vacunas depende de

su habilidad para inducir las repuestas inmunes humoral y celular, por lo que la inhibición del sistema inmune asociada al estrés puede contribuir a la reducción en la efectividad de las vacunas.<sup>37</sup> De esa forma, los individuos expuestos a estrés crónico serían más susceptibles a contraer infecciones, y las respuestas de su sistema inmunológico ante el agente viral o bacterial estarían retardadas; con lo que el individuo tendría mayor riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas graves difíciles de controlar.<sup>10,37</sup>

De hecho, estudios clínicos en pacientes infectados con diversos virus muestran que el estrés, al suprimir o disminuir el funcionamiento del sistema inmune, aumenta la intensidad de la infección y la frecuencia de la reactivación de virus latentes; en el caso del virus herpes, se observó que los pacientes que reportaron niveles elevados de estrés durante periodos mayores de una semana tuvieron más recurrencias de herpes genital y herpes zoster en comparación con individuos que reportaron estar sujetos a bajos niveles de estrés.<sup>46,47</sup> En estudiantes universitarios sujetos a estrés académico por la presentación de exámenes anuales también se han observado indicios de reactivación de virus herpes como el Epstein Barr, herpes simple y citomegalovirus; en todos los casos hubo aumento en la transcripción de las proteínas del virus y disminución en la regulación del mismo por parte de los linfocitos T.<sup>48</sup> Estos hallazgos en conjunto con lo encontrado en modelos animales experimentales, muestran que el estrés puede modular la expresión de virus latentes como el herpes simple, el Epstein Barr y el citomegalovirus, al disminuir la respuesta de los linfocitos T a las proteínas del virus hasta el grado de permitir la reactivación del mismo.<sup>10</sup>

Estudios clínicos realizados en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), también indican que el estrés puede incrementar la velocidad de progresión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).<sup>49</sup> En un estudio longitudinal de hombres infectados con el VIH y asintomáticos se encontró que después de 5.5 años de iniciado el estudio, la velocidad de progresión hacia el SIDA se aceleró de dos a tres veces en los pacientes que reportaron numerosos eventos de vida adversos y pobre apoyo social.<sup>49</sup>

Finalmente, a pesar de los hallazgos reportados en modelos animales respecto a que el estrés ejerce efectos inmunosupresores y a que niveles basales circulantes de glucocorticoides son necesarios para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a enfermedades autoinmunes, en el ámbito clínico con frecuencia se ha asociado la exposición a estrés con empeoramiento de los síntomas de enfermedades autoinmunes e inflamatorias como la esclerosis múltiple. Sin embargo, no es el estrés por sí mismo

y el aumento concomitante en los niveles circulantes de glucocorticoides, el responsable de exacerbar los síntomas en la esclerosis múltiple; en los seres humanos los episodios de estrés ocurren varias semanas o incluso un par de meses antes que aparezcan signos clínicos de exacerbación o detección de inflamación por medio de neuroimagen, por lo que la influencia directa del estrés sobre el transcurso de la enfermedad se hace poco factible.<sup>50</sup> Existen varias hipótesis que explican la forma en que la exposición de los pacientes al estrés contribuye a la exacerbación de los síntomas de esclerosis múltiple; en primer lugar se ha descrito que es la resolución del estrés, en lugar del inicio, lo que exacerba la inflamación. Los glucocorticoides poseen propiedades farmacológicas antiinflamatorias; durante la exposición al estrés el cortisol circulante aumenta y el paciente con esclerosis múltiple puede tener mayor control sobre la inflamación; pero, cuando logra lidiar adecuadamente con el estrés, los niveles de glucocorticoides en sangre regresan a sus concentraciones basales y dejan al organismo con mayor riesgo de exacerbación de la enfermedad.<sup>50</sup> En segundo lugar, el mantenimiento de niveles circulantes elevados de glucocorticoides por estrés crónico, reduce el número de receptores para esas hormonas como una forma de mantener la homeostasis; al reducirse el número de receptores a corticoesteroides, las células inmunes de los pacientes con esclerosis múltiple son menos sensibles a los efectos antiinflamatorios del cortisol, y así aumenta el riesgo de exacerbación de los síntomas de la enfermedad.<sup>50</sup> Por último, el estrés puede incrementar el riesgo de exacerbación de los síntomas de esclerosis múltiple al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a células inmunes circulantes en la sangre y, como consecuencia, incrementar la infiltración de leucocitos al sistema nervioso central y promover procesos inflamatorios.<sup>50</sup>

## CONCLUSIÓN

En modelos animales experimentales y en observaciones clínicas y experimentales en seres humanos, se ha mostrado que las hormonas del estrés modulan el funcionamiento del sistema inmunológico. En condiciones de estrés con altos niveles circulantes de glucocorticoides y catecolaminas se presenta generalmente reducción significativa o supresión del funcionamiento del sistema inmune; por otro lado, se ha descrito que organismos con niveles reducidos de glucocorticoides, adrenalina y noradrenalina de manera crónica, presentan mayor propensión para el desarrollo de enfermedades autoinmunes. La influencia del estrés y sus hormonas sobre el funcionamiento del sistema inmunológico es un aspecto fundamental a tomar en cuenta en el tratamiento de las

enfermedades infecciosas, autoinmunes y en la cicatrización de heridas; ya que el estrés, al disminuir el funcionamiento normal del sistema inmune, puede prolongar el tiempo de tratamiento, lo cual aumenta el número de recaídas y empeora las condiciones de salud del paciente, aumentando los costos sociales y económicos del tratamiento.

## AGRADECIMIENTO

A DGAPA, UNAM, proyecto IN220102.

## REFERENCIAS

1. *The american heritage dictionary of the english language*. 3<sup>rd</sup> Ed. Boston: Houghton Mifflin Company; 1992.
2. *Merriam-Webster's Collegiate Dictionary*. Springfield: Merriam-Webster Inc.; 1998.
3. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936; 138: 32.
4. Bruner C, Vargas I. The activity of rats in a swimming situation as a function of water temperature. *Physiol Behav* 1994; 55: 21-8.
5. Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Rev Neurosci* 2002; 3: 453-62.
6. Gómez-González B, Escobar A. Neuroanatomía del estrés. *Rev Mex Neuroci* 2002; 3: 273-82.
7. Truex RC, Carpenter MB. Neuroanatomía humana de Strong y Elwyn. Tr. Mosovich A. Buenos Aires: El Ateneo; 1971.
8. Cannon WB. *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. Nueva York: Appleton; 1929.
9. Selye H. *The physiology and pathology of exposure to stress. A treatise based on the concepts of general adaptation syndrome and the diseases of adaptation*. Montreal: Acta Inc.; 1950.
10. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Rev Immunol* 2005; 5: 243-51.
11. Ader R, Cohen N. *Psychoneuroimmunology: conditioning and stress*. *Ann Rev Psychol* 1993; 44: 53-85.
12. Miller AH, et al. Glucocorticoid receptors are differentially expressed in the cells and tissues of the immune system. *Cell Immunol* 1998; 186: 45-54.
13. Jaffe HL. The influence of the suprarenal gland on the thymus. III. Stimulation of the growth of the thymus gland following double suprarenalectomy in young rats. *J Exper Med* 1924; 40: 753-60.
14. Munck A, Guyre PM. Glucocorticoids and immune function. En: Ader R, Felten DL, Cohen N (Eds.). *Psychoneuroimmunology*. 2a Ed. Nueva York: Academic Press; 1991, pp. 447-74.
15. Felten DL. Neural influence on immune responses: underlying suppositions and basic principles of neural immune signaling. *Prog Brain Res* 2000; 122: 381-9.
16. Felten SY, Felten DL. The innervation of lymphoid tissue. En: Ader R, Felten DL, Cohen N (Eds.). *Psychoneuroimmunology*. 2a Ed. San Diego: Academic Press; 1991, pp. 27-69.
17. Ackerman KD, Felten SY, Bellinger DL, Livnat S, Felten DL. Noradrenergic sympathetic innervation of spleen and



- lymph nodes in relation to specific cellular compartments. *Prog Immunol* 1987; 588-600.
18. Felten SY, Olschowka JA. Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: II. Tyrosine hydroxylase (TH)-positive nerve terminals form synaptic-like contacts on lymphocytes in the splenic white pulp. *J Neurosci Res* 1987; 18: 37-48.
  19. Maden KS, Sanders VM, Felten DL. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 417-48.
  20. Ader R, Cohen N. Behaviourally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 1975; 37: 330-40.
  21. Gómez-González B, Escobar A. Psiconeuroinmunología: condicionamiento de la respuesta inmune. *Rev Mex Neuroci* 2003; 4: 83-90.
  22. Robles TF, Kiecolt-Glaser JK. The physiology of marriage: pathways to health. *Physiol Behav* 2003; 79: 409-16.
  23. Besedowsky H, Sorkin E, Keller M, Muller J. Changes in blood hormone levels during the immune response. *Proc Soc Exper Biol Med* 1975; 150: 466-7.
  24. Monjan A, Collector MI. Stress-induced modulation of the immune response. *Science* 1977; 196: 307-8.
  25. Keller SE, Weiss JM, Schleifer SJ, Miller NE, Stein M. Suppression of immunity by stress: effects of a graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat. *Science* 1981; 213: 1397-400.
  26. Aarstad HJ, Gaudernack G, Seljelid R. Stress causes reduced natural killer activity in mice. *Scand J Immunol* 1983; 18: 461-4.
  27. Bonneau RH, Sheridan JF, Feng N, Glaser R. Stress-induced suppression of herpes simplex virus (HSV)-specific cytotoxic T lymphocyte and natural killer cell activity and enhancement of acute pathogenesis following local HSV infection. *Brain Behav Immunity* 1991; 5: 170-92.
  28. Feng N, Pagninano R, Tovar A, Bonneau R, Glaser R, Sheridan JF. The effect of restraint stress on the kinetics, magnitude, and isotype of the humoral immune response to influenza virus infection. *Brain Behav Immunity* 1991; 5: 370-82.
  29. Okimura T, Nigo Y. Stress and immune responses I. Suppression of T cell functions in restraint-stressed mice. *Jpn J Pharmacol* 1986; 40: 505-11.
  30. Kay G, Tarcic N, Poltyrev T, Weinstock M. Prenatal stress depresses immune function in rats. *Physiol Behav* 1998; 63: 397-402.
  31. Ackerman SH, Keller SE, Schleifer SJ, Shindlacker RD, Camerino M, Hofer MA, Weiner H, Stein M. Premature maternal separation and lymphocyte function. *Brain Behav Immunity* 1988; 2: 161-5.
  32. Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebskind JC, Taylor AN, Gale RP. Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system. *Brain Behav Immunity* 1991; 5: 193-205.
  33. Kusnecov AV, et al. Decreased herpes simplex viral immunity and enhanced pathogenesis following stressor administration in mice. *J Neuroimmunol* 1992; 38: 129-37.
  34. Capitanio JP, Mendoza SP, Lerche NW, Mason WA. Social stress results in altered glucocorticoid regulation and shorter survival in simian acquired immune deficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 4714-9.
  35. Sternberg E. *The balance within. The science connecting health and emotions.* Nueva York: WH Freeman and Company; 2001, p. 250.
  36. Mason D, MacPhee I, Antoni F. The role of the neuroendocrine system in determining genetic susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in the rat. *Immunology* 1990; 70: 1-5.
  37. Glaser R. Stress-associated immune dysregulation and its importance for human health: a personal history of psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 3-11.
  38. Cohen S, et al. Types of stressors that increase susceptibility to the common cold in healthy adults. *Health Psychol* 1998; 17: 214-23.
  39. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995; 346: 1194-6.
  40. Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosom Med* 1998; 60: 362-5.
  41. Bartrop RW, Lazarus L, Luckhurst E, Kiloh LG, Penny R. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 1977; 1: 834-6.
  42. Glaser R, Sheridan JF, Malarkey WB, MacCallum RC, Kiecolt-Glaser JK. Chronic stress modulates the immune response to pneumococcal pneumonia vaccine. *Psychosom Med* 2000; 62: 804-7.
  43. Vedhara K, et al. Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. *Lancet* 1999; 353: 627-31.
  44. Glaser R, et al. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom Med* 1992; 54: 22-9.
  45. Morag M, Morag A, Reichenberg A, Lerer B, Yirmiya R. Psychological variables as predictors of rubella antibody titers and fatigue – a prospective, double blind study. *J Psychiat Res* 1999; 33: 389-95.
  46. Cohen F, et al. Persistent stress as predictor of genital herpes recurrence. *Arch Inter Med* 1999; 159: 2430-6.
  47. Schmader K, Studenski S, MacMillan J, Grufferman S, Cohen HJ. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? *J Amer Geriatr Soc* 1990; 38: 1188-94.
  48. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Speicher CE, Holliday JE. Stress, loneliness, and changes in herpes virus latency. *J Behav Med* 1985; 8: 249-60.
  49. Leserman J, et al. Progression to AIDS: the effects of stress, depressive symptoms, and social support. *Psychosom Med* 1999; 61: 397-406.
  50. Mohr DC, Pelletier D. A temporal framework for understanding the effects of stressful life events on inflammation in patients with multiple sclerosis. *Brain Behav Immun* 2005 (en prensa).

