

¿Es el estrés el que controla la respuesta inmune o viceversa?

Sara Caballero Chacón*
Héctor Sumano López*

Introducción

De alguna manera el estudio y desarrollo del concepto de estrés, que primariamente propuso Selye, abrió las puertas para tratar de explicar la vinculación de los efectos del sistema neuroendocrino sobre el sistema inmunitario. No fue sino hasta hace pocos años, que los investigadores se percataron de esta estrecha vinculación e incluso descubrieron que la comunicación tiene una ruta bidireccional, lo que condujo al nacimiento de una nueva disciplina: la neuroinmunoendocrinología. Aunque los estudios hasta ahora realizados han sido *in vitro*, los hallazgos no están muy lejos de reflejar situaciones que se presentan en los organismos vivos; esta podría ser la pauta para entender más a fondo la fisiología, diagnóstico, terapéutica y profilaxia de las enfermedades del ser humano y los animales. Por ello se procedió a realizar este ensayo recapitulativo, visualizado como un ejercicio de actualización sobre el estrés.

Tradicionalmente, se considera que el estrés crónico induce efectos depresores sobre diversas funciones orgánicas. Tales efectos se atribuyen a la presencia de corticosteroides que aparentemente afectan al sistema inmunitario y predisponen a enfermedades, o al menos producen un bajo rendimiento productivo. Sin embargo, esta secuencia no es tan simple; existen muchas dudas acerca de los efectos reales de dichas hormonas como inmunodepresoras, ya que hay evidencias que aseguran que éstas producen, al menos al principio, un efecto opuesto.^{15, 16} Recientemente, con el estudio del estrés, se ha dado auge a la idea de la interacción bidireccional entre los sistemas inmunitario y neuroendocrino.⁶ Esto obliga a que se revise la función de los corticosteroides como inmunosupresores para ubicarlos en un contexto más real.

Aspectos endocrinos del estrés

Los animales responden a los cambios ambientales con una gran variedad de mecanismos de adaptación entrelazados: Anatómicos, fisiológicos, bioquímicos, inmunológicos y conductuales. La magnitud del esfuerzo de adaptación del animal ante cambios nocivos del medio depende de su capacidad para interactuar con éste de manera favorable.^{12, 23} La capacidad de adaptación y la complejidad de las respuestas fisiológicas están reguladas por la adrenocorticotropina (ACTH), los corticosteroides (CS) y las catecolaminas (CA), cuya cantidad en cada caso depende del tipo de estrés experimentado.^{1, 18}

Durante el estrés agudo se incrementa la concentración plasmática de catecolaminas por la activación del sistema nervioso simpático. Dicha elevación promueve la liberación de ACTH con una activación consecuente del tejido adrenomedular, la perpetuación de esta secuencia está íntimamente relacionada con la producción de corticosteroides (CS) en la respuesta crónica al estrés, los que a su vez inhiben la liberación de ACTH. No obstante, durante el estrés incluso crónico, los CS circulantes estimulan la producción de catecolaminas y sus altas concentraciones en sangre estimulan la liberación del ACTH por la hipófisis anterior, siguiendo un patrón de retroalimentación positivo, generando así una secreción de ACTH que durará mientras persista el estrés y actuará estimulando a la corteza adrenal para producir más CS.^{1, 13} Otras sustancias como las interleucinas,³ el factor liberador de la corticotropina (CRF), el péptido intestinal vasoactivo, las β endorfinas y la arginina-vasopresina, estimulan la liberación de ACTH, mientras que los CS, la somatostatina y la norepinefrina cerebral la inhiben.¹ En la Figura 1 se presentan los mecanismos de regulación hormonal activados durante el estrés.

Corticosteroides y estrés

Aunque los CS pueden tener gran influencia sobre la función del sistema linforreticular, sus efectos son

*Departamento de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. 04510, México, D.F.

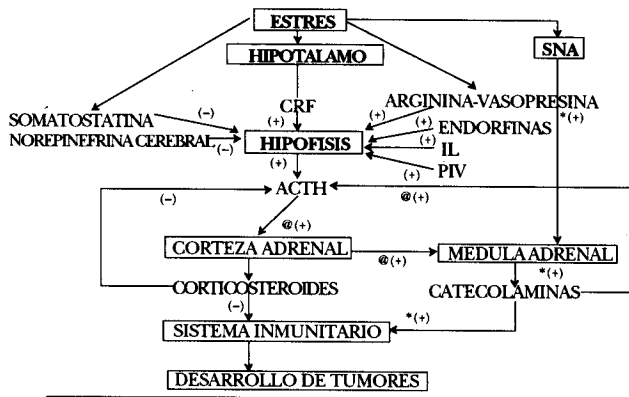


Figura 1. Mecanismo de regulación hormonal durante el estrés, así como sus efectos sobre el sistema inmunitario

- (+) Retroalimentación positiva
- * (+) Retroalimentación positiva aguda
- @ (+) Retroalimentación positiva crónica
- (-) Retroalimentación negativa
- SNA Sistema Nervioso Autónomo
- IL Interleucinas
- PIV Péptido Intestinal Vasoactivo

mucho muy variados cuando se presentan en bajas dosis o en especies resistentes al efecto de los esteroides.¹⁶ Se ha propuesto que durante el estrés crónico se induce una disminución constante de las defensas humorales y celulares.^{8,16,19} Sin embargo, es posible que algunos de los efectos negativos de los CS hayan sido sobreestimados, ya que la mayoría de los estudios se llevan a cabo en ratones de laboratorio clasificados como animales cuyos linfocitos son muy sensibles a los CS; en contraste, los primates, bovinos y cobayos tienen linfocitos poco sensibles a los CS.²⁶ Por otro lado, hay muchas evidencias *in vivo* e *in vitro* sobre el efecto inhibitorio de los corticosteroides (CS) hacia el sistema inmunitario. Sin embargo, muchos de estos efectos derivan de aplicarlos en dosis no fisiológicas.¹⁵

Las observaciones clínicas indican con claridad que, en algunas especies, los CS ejercen efectos que dañan los mecanismos de defensa del huésped y que están asociados a hipertrofia adrenal, involución tímica, linfocitopenia, eosinopenia y neutrofilia.^{16,24} Para hacer hincapié en este punto se señalan algunos ejemplos en bovinos: la administración de hormona ACTH induce una disminución en la resistencia del animal ante diferentes enfermedades y también son causa de activación de infecciones latentes como la rinotraqueítis viral bovina,^{7,14} coccidiosis,¹⁶ diarrea viral bovina,³⁰ parasitosis¹⁰ y enfermedades causadas por herpesvirus.²⁹ Los CS producen inmunodeficiencia en bovinos, así como reducción de los niveles de inmunidad humoral²⁰ y blastogénesis linfocitaria *in vitro*.²⁶ En contraste, la administración simultánea de CS y la vacuna contra diarrea viral bovina produce un incremento de los niveles de resistencia inmune; poco después estos niveles declinan.²⁷ Otros informes indican que durante el estrés, la respuesta inmune y específicamente las respuestas blastogénicas linfocitarias decrecen, predisponiendo a los becerros a padecer enfermedades virales.^{8,9} Otros estudios, sin embargo, informan un incremento en los valores leucocitarios ante el estrés del transporte.²³ Es necesario señalar que en bovinos, la activación de la producción adrenocortical de CS por inyección de ACTH no siempre produce linfopenia²⁶ y puede tener efectos variables sobre la respuesta inmune.²⁸

Dunn¹⁵ considera que los CS generados por el estrés no son exclusivamente inmunosupresores; incluso Monjan y Collector²² califican al estrés como un agente potenciador de la respuesta inmune. Apoyan a este punto algunos ensayos donde se han aplicado diversas formas de estrés agudo, como el caso de la acupuntura al parecer benéfica en animales en producción, sobre todo en la eficiencia reproductiva en vacas Holstein repetidoras y para acortar el anestro posparto en vacas cebuinas.^{2,17,33} Griffin¹⁶ menciona que dosis muy bajas de CS incrementan la proliferación de células del sistema inmunitario. Más aún, en algunos estudios se demuestra que, por ejemplo, la administración de CS en ratas, 3 a 7 días previos a la aplicación de un implante tumoral, provoca un incremento del rechazo al tumor, es decir un aumento en la respuesta inmune celular, mientras que la administración de CS de 4 a 6 días después del implante del tumor provoca menores indicios de rechazo.²⁵ Este resultado quizá sea más congruente con el postulado que manifiesta que la elevación de las concentraciones de CS puede causar un incremento en la respuesta inmune más que una inmunosupresión¹⁶ que ha sido asociado a una supuesta comunicación bidireccional entre el sistema endocrino e inmunitario. En el Cuadro 1 se mencionan los efectos inmunomoduladores de algunas hormonas peptídicas.

Cuadro 1
EFECTOS INMUNOMODULADORES
DE LAS HORMONAS PEPTIDICAS

Péptido	Inmunomodulación
ACTH	Supresión de la síntesis de interferón (IFN) e inmunoglobulinas (Ig)
α -Endorfina	Supresión de la síntesis y secreción de Ig
β -Endorfina	Incremento de la síntesis de IFN e Ig Modulación de la proliferación de células T Incremento de la generación de células Tc Incremento de la actividad de las células asesinas (NK) Agente quimiotáctico para monocitos y neutrófilos
Leu o Metaencefalina	Supresión de la síntesis de Ig Incremento de la síntesis de IFN Incremento de la actividad de las células asesinas (NK) Agente quimiotáctico para monocitos
TSH	Incremento de la síntesis de Ig
GH	Incremento de la generación de células Tc
AVP y Oxitocina	Reemplazo de IL-2 requerida para la síntesis de INF
Sustancia P	Aumento en la proliferación de células T Desgranulación de mastocitos y basófilos Incremento de la fagocitosis de los macrófagos Aumento en la producción de O ₂ , H ₂ O ₂ y tromboxano B ₂
Somatostatina	Supresión de la liberación de histamina y leucotrieno D ₄ de los basófilos Supresión de la proliferación de las células T
hCG	Supresión de la actividad de las células Tc y NK Supresión de la proliferación de células T Supresión de las reacciones linfocíticas mixtas Generación de células Ts

Adaptado de Blalock⁶

Los efectos de la modulación bidireccional entre los sistemas neuroendocrinos e inmunitario fueron primeramente conocidos al descubrir los efectos hormonales de interferón (IFN), pues el que la naturaleza de los receptores al IFN sea ubicua y que ellos induzcan a segundos mensajeros que comparten con las hormonas, llevó a pensar que el IFN presenta actividad hormonal.⁵ Por ejemplo, el IFN induce un efecto esteroideogénico parecido a ACTH en cultivos de células adrenales, induce también la síntesis de melanina por una actividad parecida a la hormona estimulante de los melanocitos (MSH).⁵

Posteriormente se encontraron evidencias que justifican que los productos de secreción inmune, por ejemplo, las linfocinas o interleucinas (IL-1, relacionada con la producción de fiebre) producidas por los linfocitos durante una infección, inducen la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (H-H-A) y producen CRF, ACTH y CS. A su vez, estas hormonas se relacionan con una respuesta inmunodepresora que evitará la proliferación de más células inmunes, evitando incluso la autodestrucción o del daño tisular excesivo.^{3,4,35} También se sabe que durante una infección hay incremento de CS circulante y activación de las células cerebrales catecolaminérgicas.⁶ Esto da lugar a cambios en el sistema inmunitario que afectan de nuevo a los circuitos catecolaminérgicos en el SNC, modulando la estimulación o efecto inicial mediado por la infección. Esto se considera una modulación bidireccional.⁶

Quizá resulte ilustrativo recurrir a un ejemplo en el que la bidireccionalidad ha sido comprobada: en un tejido que ha sido dañado o que presenta inflamación, hay producción de monocitos que liberan IL-1 y factor estimulante de los hepatocitos (HSF). Tales sustancias regulan la reactividad del sistema inmunitario a través de la síntesis de linfocitos y activan al eje H-H-A, lo que incrementa las concentraciones de CRF, ACTH y CS, que a su vez actúan sobre el hígado para incrementar la síntesis de proteínas hepáticas y sobre la adenohipófisis para estimular la liberación de ACTH de las células pituitarias, con la subsecuente producción de CS, lo que provoca un bloqueo en la síntesis de IL-1 y HSF por los monocitos (Figura 2). La importancia de este hallazgo radica en que: 1) los derivados monocíticos son potentes activadores de la liberación de ACTH a través del control del eje H-H-A y 2) se plantea la existencia de un eje monocítico-pituitario que forma parte del circuito regulatorio neuroinmunoendocrino.³⁵

Blalock,⁵ empleó ratones hipofisectomizados, a los que inoculó con virus de la enfermedad de Newcastle y halló un incremento en las concentraciones de corticosterona plasmática; ello indicó que la cantidad de ACTH producida por el sistema inmunitario es suficiente para activar a la corteza adrenal. Luego Blalock propone que el sistema inmunitario es el que genera una respuesta al estrés (liberación de ACTH). Los datos anteriores no han sido comprobados plenamente³¹ y se argumenta que la cantidad de hormonas producidas son insuficientes¹⁴ para ser activadores funcionales. No obstante, las implicaciones terapéuticas pueden llegar a ser de gran

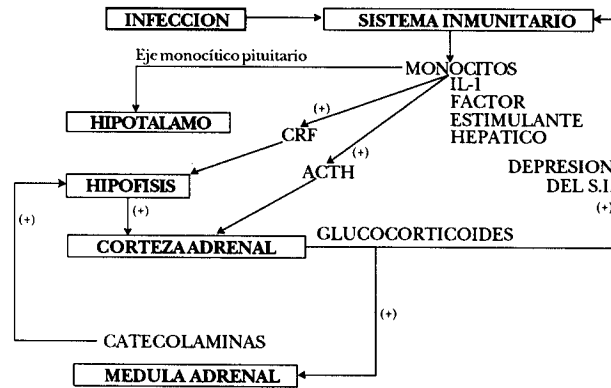


Figura 2. Esquematación de los efectos del sistema inmunitario sobre el sistema neuroendocrino

S.I. Sistema Inmunitario II-1 Interleucina 1 (+) Retroalimentación positiva

importancia, si se contempla el uso de formil-dipéptidos y otras citocinas como agentes terapéuticos de función doble: estimulando la liberación de CS y por lo tanto el efecto antiinflamatorio y la acción quimiostática.

En otros intentos de evaluar la comunicación bidireccional, se ha propuesto que las células del SI son capaces de producir péptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC: precursor de varios péptidos neuroactivos y activos en el sistema nervioso central como la ACTH, endorfinas, MSH y lipotropina, entre otros), debido a que, por ejemplo, los leucocitos contienen RNAm para POMC que da origen en particular a la (ir) ACTH (ACTH leucocitaria), que tienen una secuencia idéntica a la hormona ACTH hipofisiaria.²¹ En el Cuadro 2 se enlistan las hormonas producidas por el sistema inmune.

Cuadro 2
PEPTIDOS NEUROENDOCRINOS PRODUCIDOS
POR EL SISTEMA INMUNITARIO

Péptido	Célula o tejido que lo origina
ACTH	Linfocitos y macrófagos
Encefalinas	Células Th
TSH	Células T
GH	Linfocitos
Prolactina	Linfocitos
CG	Células T
PIV	Leucocitos mononucleares

Adaptado de Blalock⁶

GH Hormona del crecimiento

GC Glucocorticoides

PIV Péptido intestinal vasoactivo

Clarke *et al.*¹¹ demostraron que los linfocitos activados con un mitógeno, por ejemplo concanavalina-A y lipopolisacáridasa, estimulan la liberación de una molécula de ACTH con una antigenicidad específica idéntica a la ACTH hipofisiaria y que la cantidad en que era liberada podía inducir la producción de CS en células adrenales. No sólo se afecta al sistema neuroendocrino (SNE) en un nivel, ya que se han estudiado los efectos de éstos sobre la reproducción. Algunos autores³⁴ indi-

can que la liberación de citocinas a la circulación produce un incremento en la respuesta inmune, que a su vez activa al eje H-H-A e inhibe al eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (H-H-G). En el Cuadro 3 se enlistan los efectos neuroendocrinos de las citocinas. ¿Será ésta la explicación de la inhibición reproductiva en vacas debido al estrés?

Stenze-Poore *et al.*³² encontraron que las dosis moderadas de antígeno no inducen cambios detectables sobre el eje H-H-A, pero sí una fuerte respuesta inmune. Ellos sustentan que la activación del eje H-H-A no es un paso obligatorio dentro de la cascada neuroinmune y concluyen que la estimulación del H-H-A a través de la vía inmune depende en gran medida de la eficiencia de estimulación del antígeno.

Cuadro 3
EFECTOS NEUROENDOCRINOS
DE LAS CITOCINAS

<i>Linfocinina o Monocinina</i>	<i>Efecto neuroendocrino</i>
Interferón	Esteroidogénesis adrenal Inducción de la síntesis de melanina Incremento del consumo de yodo por las células tiroideas Excitación neuronal Catalepsia y analgesia
IL-1	Fiebre Promoción de sueño de ondas lentas Liberación hipotalámica de CRF Liberación hipofisiaria de ACTH y endorfinas Elevación de las concentraciones de CS
Timosina α -1	Elevación de los niveles de ACTH y CS
Timosina α -2	Liberación hipotalámica de LHRH
IL-2	Liberación hipofisiaria de ACTH y endorfinas Elevación de las concentraciones de CS

Adaptado de Blalock⁶

IL-1 Interleucina 1
IL-2 Interleucina 2

Comentarios

Con los antecedentes propuestos, se podría inferir que la comunicación entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmunitario, se da mediante la modulación entre ambos sistemas a través de la producción de una gran variedad de hormonas y neurotransmisores producidos por el sistema neuroendocrino, así como por las citocinas e inmunohormonas producidas por las células del sistema inmunitario. A su vez, resulta evidente, con base en este ensayo, que el estrés no debe contemplarse sólo como un concepto fijo poco elástico y definido. Es preciso señalar que el estudio del fenómeno estrés puede ofrecer importantes avances en el entendimiento de un fenómeno común a toda explotación pecuaria. Si se quiere manipular la reproducción, el sistema inmunitario y, en general, el bienestar animal será útil

para conocer a fondo todos los eventos que caracterizan al estrés. Es sabido, por ejemplo, que la endometritis se relaciona con una depresión inmune localizada y quizá el uso de los formil dipéptidos durante la endometritis proporcione un aumento de la inmunidad local uterina; entonces cabrá investigar si la endometritis inicialmente se desencadena por estrés y de ser así, dónde queda el concepto de enfermedad idiopática.

Abstract

New development in the understanding of the relationship between stress and the immune system, have recently emerged. A bidirectional down and up regulation control is proposed. While the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPAA) provokes changes in the immune response, various substances derived from the leucocytes, influence the duration and extent of the HPAA to stress. Therefore, chronic and acute stress could induce different immune responses. An insight into these relationships may prompt new ideas in the relation to the manipulation of stress.

Literatura citada

1. Axelrod, J. and Reisine, T.D.: Stress hormones: Their interaction and regulation. *Science*, 224: 452-459 (1984).
2. Bachman, B.: Acupuncture treatment-bovine infertility. *Int. Vet. Acupuncture Soc. News/Gen. Acupuncture*, 14: 17 (1988).
3. Berkenbosch, F., Oers van, J., Rey del, A., Tilders, F. and Besedovsky, H.: Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science*, 238: 524-526 (1987).
4. Besedovsky, H., Rey del, A., Sorkin, E. and Danirello, C.A.: Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science*, 233: 652-654 (1986).
5. Blalock, J.E.: Common pathway of interferon and hormonal action. *Nature (Lond.)*, 283: 406-408 (1980).
6. Blalock, J.E.: A molecular basis for the bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.*, 69: 1-32 (1989).
7. Blecha, F.: Suppressed lymphocyte blastogenic responses and enhanced *in vitro* growth of infectious bovine rhinotracheitis virus in stressed feeder calves. *Am. J. vet. Res.*, 44: 2145-2148 (1983).
8. Blecha, F.: Stress et immunité chez l'animal. *Rec. méd. vét.*, 164: 767-772 (1988).
9. Blecha, F., Boyles, S.L. and Riley, G.J.: Shipping suppresses lymphocyte blastogenic responses in Angus and Brahman X Angus feeder calves. *J. Anim. Sci.*, 59: 576-583 (1984).
10. Callow, L.L. and Parker, R.J.: Cortisone induced relapses in *Babesia argentina* infections of cattle. *Aust. vet. J.*, 45: 103-104 (1969).
11. Clarke, B.L., Gebhardt, B.M. and Blalock, J.E.: Mitogen-stimulated lymphocytes release biologically active corticotropin. *Endocrinology*, 132: 983-988 (1993).
12. Dantzer, R.: Psychobiologie des émotions. En: *Neurobiologie des Comportaments*. Edité pour: Delacour, J., 111-143. Hermann, Paris, France, 1984.
13. Dantzer, R.: Behavioral, physiological and functional aspects of stereotyped behaviour: A review and re-interpretation. *J. Anim. Sci.*, 62: 1776-1786 (1986).
14. Davies, D.H. and Duncan, J.R.: The pathogenesis of recurrent infections with infectious bovine rhinotracheitis virus induced in calves by treatment with corticosteroids. *Cornell Vet.*, 64: 340-366 (1974).

15. Dunn, A.J.: Nervous system-immune system interactions: An overview. *J. Recept. Res.*, 8: 589-607 (1988).
16. Griffin, J.F.T.: Stress and immunity: Unifying concept. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 20: 263-312 (1989).
17. Hwang, Y.C.: Stress of electric stimulation in veterinary acupuncture. *Int. Vet. Acupuncture Soc. News/Gen. Acupuncture*, 14: 12 (1988).
18. Johnson, H.D. and Vanjonak, W.J.: Effects of environmental and other stressors on blood hormone patterns in lactating animals. *J. Dairy Sci.*, 59: 1603-1617 (1976).
19. Lee, J.A., Roussel, J.D. and Beatty, J.F.: Effect of temperature-season on bovine adrenal cortical function blood cell profile and milk production. *J. Dairy Sci.*, 59: 104-108 (1976).
20. May, I., Manoui, I., Donta, C., Tetu, M., Vior, C. und Maldovan, C.: Stress und Immunität beim Rind. *Arch. Exp. Veterinaermed.*, 33: 87-98 (1979).
21. McLoughlin, L., Buzzetti, R., Barletta, C., Scavo, D. and Rees, L.H.: Characterization of the ACTH-like immunoreactivity detected in cells of the immune system. *J. Endocrinol. Invest.*, 12 (Suppl. 4): 49-51 (1989).
22. Monjan, A.A. and Collector, M.I.: Stress-induced modulation of the immune response. *Science*, 196: 307-308 (1977).
23. Mordeme, P., Soissons, J., Blutre, R.M., Raoult, J., Legarff, G., Levieux, D. and Dantzer, R.: Effect of transportation on blood serum composition, disease incidence and production traits in young calves, influence of the journey duration. *Ann. Rech. Vet.*, 13: 369-384 (1982).
24. Rhynes, W.E. and Ewing, L.L.: Plasma corticosteroids in Hereford bulls exposed to high ambient temperature. *J. Anim. Sci.*, 36: 369-373 (1973).
25. Riley, V.: Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science*, 212: 1100-1109 (1981).
26. Roth, J.A.: Cortisol as a mediator of stress-associated. In: Animal Stress. Edited by: Moberg, G.P., 225-244. *American Physiology Society*, Bethesda, Maryland, 1985.
27. Roth, J.A. and Kaerberle, M.L.: Evaluation of the bovine polymorphonuclear leukocyte function. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2: 157-174 (1981).
28. Roth, J.A. and Kaerberle, M.L.: Isolation of the neutrophils and eosinophils from the peripheral blood of cattle and the comparison of their functional activities. *J. Immunol. Methods*, 45: 153-164 (1981).
29. Sheffey, B. and Davies, D.H.: Reactivation of bovine herpesvirus after corticosteroid treatment. *Proc. Soc. exp. biol. Med.*, 140: 974-976 (1972).
30. Shope, R.E., Muscoplat, C.C., Chen, A.W. and Johnson, D.W.: Mechanism of protection from primary bovine viral diarrhea virus infection. 1. The effects of dexamethasone. *Can. J. comp. Med.*, 40: 355-359 (1976).
31. Smith, E.M., Meyer, W.J. and Blalock, J.E.: Virus-induced corticosterone in hypophysectomized mice: A possible lymphoid adrenal axis. *Science*, 218: 1311-1312 (1982).
32. Stenze-Poore, M., Vale, W.W. and Rivier, C.: Relationship between antigen-induced immune stimulation and activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Endocrinology*, 132: 1313-1318 (1993).
33. Sumano, L.H., Basurto, C.H., Cabrera, J., Morales, R. and Mateos, T.G.: Effects of acupuncture on the postpartum anestrus in Zebu cattle. *J. Appl. Anim. Res.*, 4: 41-46 (1993).
34. Uehara, A., Gottschal, P.E., Dahl, R.R. and Arimura, A.: Interleukin-1 stimulates ACTH release by an indirect action which requires endogenous corticotropin releasing factor. *Endocrinology*, 121: 1580-1582 (1987).
35. Woloski, B.M.R.N.J., Smith E.M., Meyer, W.J., Fuller, G.M. and Blalock, J.E.: Corticotropin-releasing activity of monokines. *Science*, 230: 1035-1037 (1985).