



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

U.N.A.M.



00544

1
2ej.

Facultad de Química

“Efectos del estrés en el Sistema Neuro-immuno-endócrino
y sus repercusiones en la salud”

TESIS

Que para obtener el grado de

Especialista en Bioquímica Clínica

Presenta

QFB Eva Delia Calderón Garcidueñas

Director de Tesis: Dr. Fernando Montiel Aguirre

México, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1998

265549



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

U.N.A.M.

Facultad de Química

División de Estudios de Posgrado

Jurado Asignado

Presidente: Dr. Jesús Guzmán García
Primer Vocal: M. en C. Ma. Dolores Lastra Azpillicueta
Secretario: Dr. José Pedraza Chaverri
Primer Suplente: QFB Esp. B.C. Magdalena Oliva
Segundo Suplente: QFB Esp. B.C. Romelia Velasco Ortíz

“Efectos del estrés en el Sistema Neuro-inmuno-endócrino
y sus repercusiones en la salud”

Dr. Fernando Montiel Aguirre
Director de Tesis

QFB Eva Delia Calderón Garcidueñas
Sustentante

Agradecimientos

A Pamy y Galito

Los bloques que soportaron la edificación y me otorgaron la fe y la esperanza para lograrlo. Todo mi amor para Ustedes.

A mis padres

Por enseñarme que cuando uno cae, debe de inmediato volver a levantarse.

A mis hermanos

Any, Pepe y Lilian, porque siempre permanecemos unidos.

A mis fieles amigos

Ustedes... los que estuvieron a mi lado sin importar los temporales.

Mantarraya

Contigo aprendí que no existen barreras que la fe no pueda derribar. ¡Gracias! Por el gran apoyo que me brindaste, pero sobre todo por tu gran lealtad, cariño y comprensión.

Fernando Montiel

Lo importante no es contar con un asesor, sino con un gran amigo. Este logro te lo debo a ¡ti!

A Sandra

Por todas las vivencias que compartimos, pero sobre todo, por permanecer siempre cerca cuando más necesitaba una amiga.

Un espacio para Sinclair

¡Gracias! Por ser la luz al final del pasillo. Me enseñaste a apreciar de nuevo el horizonte, entender de fractales y saber que los puntos suspensivos siempre son tres...
La pequeña cronopia

A todos mis profesores

Desde aquellos que me recibieron en la licenciatura, hasta los últimos que me brindaron lo mejor que llevan dentro. En especial a la maestra Oliva, tarde... pero lo logré!

Efectos del estrés en el sistema neuro-immuno-endócrino y sus repercusiones en la salud.

Lista de Abreviaturas	2
I. Introducción	4
II. Generalidades:	
1. Antecedentes históricos	5
2. Estrés	7
3. Regulación neuroendócrina de respuesta al estrés	9
4. Inmunidad y estrés	26
III. Adaptación al estrés y a la enfermedad	37
IV. Enfermedades asociadas al estrés	41
V. Parámetros para la valoración del estrés en el laboratorio clínico	57
VI. Conclusiones	63
VI. Referencias	65

Lista de Abreviaturas

ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
AHS	Arterias hipofisiarias superiores
AMPc	Adenin mono fosfato cíclico
AR	Artritis reumatoide
AVP	Hormona arginina-vasopresina
β -LPH	Beta-lipoproteína
CP	Concentración plasmática
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DJIM	Diabetes juvenil de comienzo en la madurez
DMID-1	Diabetes mellitus insulino dependiente tipo 1
DMNID-2	Diabetes mellitus no insulino dependiente tipo 2
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
EOP	Péptidos opioides endógenos
FNT α	Factor de necrosis tumoral alfa
FSH	Hormona folículo estimulante
GABA	Acido gamma aminobutírico
GH	Hormona de crecimiento
GHRH	Hormona liberadora de la hormona del crecimiento
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
HPA	Eje hipotálamo-pituitaria-adrenocortical
HPG	Eje hipotálamo-pituitaria-gónadas
LH	Hormona luteinizante
IL-1	Interleucina uno
IL-2	Interleucina dos
IL-4	Interleucina cuatro
IL-6	Interleucina seis
LES	Lupus eritematoso sistémico
LH	Hormona luteinizante
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante
LPS	Lipopolisacárido
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
NK	Natural killer
PHA	Fitohemaglutinina
POMC	Pro-opiomelanocortina
PVN	Núcleo hipotalámico paraventricular
RIA	Radioinmunoensayo

RU486	Receptor antagonista de corticosteroides y progesterona
SNC	Sistema Nervioso Central
T3	Hormona tiroidea T3
T4	Hormona tiroidea T4
TCRs	Receptores de células T
TDM	Tasa de depuración metabólica
TGF- β	Factor de crecimiento transformante beta
TH1	Células T ayudadoras tipo 1
TH2	Células T ayudadoras tipo 2
TS	Tasa de secreción
TSH	Hormona estimulante de tirotrópina
TRH	Hormona liberadora de tirotrópina
VIP	Péptido vasoactivo intestinal

I. Introducción

Los campos interdisciplinarios de la neuroendocrinoinmunología, neuroinmunomodulación y psiconeuroinmunología han tenido un crecimiento explosivo en los últimos años.

Esto es un reflejo evidente del descubrimiento de la relación anatómica y funcional que existe entre los sistemas nerviosos, endocrino e inmune y del proceso inflamatorio. Estos sistemas expresan y responden a una gran cantidad de moléculas reguladoras comunes (esteroides, citocinas, neuropéptidos) y aportan las bases moleculares para una integración bidireccional. Durante la última década, se han comprendido muchos de los mecanismos adaptativos más complejos que regulan estados psicobiológicos (estado de ánimo, sueño, apetito, libido) en respuesta a factores de estrés tanto físicos como psicológicos.

Así mismo, existe una fuerte evidencia que implica anomalías del sistema neuroendócrino en enfermedades que involucran disfunciones del sistema inmune, así como enfermedades autoinmunes.

El presente trabajo trata de presentar una visión integrada de muchos estudios realizados hasta el momento en estos campos, analizar la relación que tiene el estrés con algunas enfermedades y dar un enfoque clínico y de laboratorio al diagnóstico de este tipo de padecimientos.

II. Generalidades.

1. Antecedentes Históricos.

Desde hace muchos años, una gran cantidad de artículos, algunos en forma de anécdota y otros con estudios más rigurosos, han sugerido que factores psicológicos tales como el estrés, pueden influir sobre la respuesta inmune de las personas y por lo tanto sobre su susceptibilidad a contraer enfermedades infecciosas y hasta algunos tipos de enfermedades degenerativas (1).

Quizá, los estudios más antiguos que se tienen son los de Pavlov, los cuales son considerados los primeros estudios experimentales que establecen una relación entre el SNC y el sistema inmune. Estos primeros estudios fueron desarrollados en la antigua Unión Soviética hace ya más de cincuenta años. En forma general, estos experimentos consistían en exponer a sujetos a inyecciones repetidas de un antígeno extraño (estímulo incondicionado) y a cierto estímulo externo (condicionado); la subsecuente presentación del estímulo condicionado sin el antígeno, producía un incremento en el número de leucocitos polimorfonucleares. Las reacciones de leucocitos condicionados fueron verificadas más tarde, en una gran cantidad de experimentos realizados por Ader y Cohen en 1983 y revisados por Spector(51).

Los efectos del estrés en el organismo pueden encontrarse también en los trabajos realizados por Walter Cannon en 1935. Sus experimentos demostraron la importancia que tiene el sistema simpático-adrenal en la modulación, para mantener un estado constante en el organismo (homeostasis), en respuesta a estímulos estresantes causados por eventos físicos o psicobiológicos (52).

En 1936, Selye reportó que el eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenocortical (HPA) también responde a un estímulo por estrés. Selye desarrolló después una teoría basada en una serie de estudios que postulan que la respuesta del eje HPA no era específica y que cualquier agente estresante podía estimularla (1).

Esta teoría no fue sustentada del todo por otros investigadores. Mason y Elliot en 1971 y 1983, demostraron que la naturaleza de las condiciones de estrés puede determinar un patrón específico de respuesta.

Si un agente estresante físico, por ejemplo, no es percibido como alarma, la respuesta fisiológica inducida, puede ser más pequeña que la clásica respuesta al estrés. Se ha observado que cuando una persona habla en público o realiza ejercicio físico, se producen incrementos en su plasma de las concentraciones de norepinefrina y epinefrina.

Durante el ejercicio la norepinefrina es más alta que la epinefrina, mientras que en personas que hablan en público la epinefrina se encuentra más elevada que la norepinefrina (Dimsdale 1980). Estos hallazgos enfatizan la necesidad de considerar la especificidad del agente estresante y el tipo de respuesta, y cuestionan la utilización exclusiva de respuestas biológicas específicas como base para definir al estrés.

En todos estos años, uno de los objetivos de los investigadores interesados en los sistemas inmune y nervioso se enfocaba en buscar una explicación de cómo estaban comunicados entre sí, ya que cada vez se tenían más sospechas de que ambos sistemas participaban en actividades conjuntas. Esta situación se aclaró con el tiempo. Un gran número de evidencias muestran ahora que ambos sistemas están inextricablemente interconectados. “La evidencia de neuroinmunomodulación es enorme a cada nivel” comentó N. Herbert Spector del Instituto Nacional de Enfermedades de la Comunicación, quien organizó el Primer Congreso Internacional de Neuroinmunomodulación en Bethesda, Maryland en noviembre de 1985 (51).

En ese mismo Congreso Karen Bulloch de la Universidad del Estado de Nueva York dijo “Es tiempo de poner al sistema inmune de vuelta en el cuerpo donde pertenece” (13).

Hasta la fecha, se han organizado tres congresos de neuroinmunomodulación, el último de ellos se realizó en noviembre de 1996 en el Instituto de Salud de Bethesda, Maryland. En este congreso se reunieron investigadores de distintas ramas como la inmunología, la neurobiología y la neuroendocrinología. El principal objetivo según Stenberg, quien dio la bienvenida al congreso, fue estimular e integrar los conocimientos de todos los investigadores. Se revisaron las interacciones existentes entre neurotransmisores, neuropéptidos y citocinas, incluyendo la expresión de citocinas dentro del SNC y la producción de neuropéptidos por células inmunes o en sitios de inflamación.

Se discutieron los avances relacionados con la interacción de neurohormonas y citocinas con los mecanismos de apoptosis, a los cuales últimamente se les ha encontrado un papel importante dentro de las interacciones neuroinmunes en la muerte neuronal, la supervivencia y la selección celular inmune, procesos importantes en la plasticidad neuronal y la especificidad inmunológica (13).

Las investigaciones actuales se encuentran abocadas a comprender cómo las comunicaciones entre varios sistemas pueden predisponer a una enfermedad, si existe una perturbación que conduzca al estrés(1).

2. Estrés.

Un elemento esencial en cualquier discusión de interacciones neuroendócrinas-inmunes es el estrés y la respuesta al estrés. El estrés se define como una condición dinámica compleja en el que la homeostasis o el estado basal interno esta alterado o descompensado (6). Este “estado alterado”, puede ser inducido por factores físicos o psicológicos. Ambos factores físicos y emocionales al rebasar un nivel, producen un grado de respuestas adaptativas coordinadas tanto física como mentalmente, que sirven para contrarrestar y negar los efectos de los factores de estrés. Este complejo formado por respuestas adaptativas se conoce generalmente como sistema de estrés o respuesta al estrés (15).

La edad, el sexo, el estado reproductivo y otros factores tanto genéticos como de desarrollo, dictaminan la intensidad y la calidad de esta respuesta.

Un estímulo estresante ocasiona una severa perturbación en los sistemas fisiológicos del organismo y el grado en que éste se percibe, determina la magnitud de la respuesta al estrés con cambios tanto internos como externos (16).

Dentro de los estímulos estresantes o estresores físicos se pueden mencionar el esfuerzo físico, el calor, el frío, el trauma y la infección e inflamación; los estresores psicológicos incluyen la ansiedad, el llanto, la derrota social, la humillación, la decepción y algunas veces las emociones intensas. La respuesta a cada estresor es variable y depende de la intensidad con que cada persona lo perciba.

El estrés, como ya se comentó, representa una amenaza para la homeostasis. La homeostasis no la podemos definir si pensamos en un organismo que permanece estático, más bien debemos pensar en los cambios continuos que se dan en los parámetros de fenómenos tales como la presión arterial, ritmo cardíaco, producción endocrina y actividad neural en respuesta a los desafíos del medio ambiente. El alcance de operación y la habilidad que tiene el cuerpo para incrementar o disminuir funciones vitales y crear un nuevo estado en equilibrio dentro de esa amenaza, se define como *alostasis* (Sterling&Eyer). El alcance de operación se presenta tanto en condiciones saludables como en la enfermedad y es mayor en individuos jóvenes que en viejos. Cuando se pretende forzar la ampliación de este rango, se pueden provocar serias alteraciones en el organismo (6).

La alostasis es un concepto útil pero no toma en consideración los periodos prolongados de estrés, el desgaste, la depresión y otros cambios que pueden predisponer a un individuo hacia la enfermedad.

Cuando se presenta un “estado alterado” en el individuo, los cambios producidos por los continuos aumentos y disminuciones de las respuestas fisiológicas, así como la elevación de actividad en los sistemas fisiológicos sometidos a estrés, los cambios en el metabolismo y el desgaste mismo de órganos y tejidos pueden predisponer al organismo a un estado de enfermedad. Cuando el organismo se encuentra sometido crónicamente a esta respuesta fisiológica al estrés (carga alostática), presenta una predisposición a la enfermedad(7).

Un ejemplo de carga alostática se presenta con el aumento de estrés asociado a una semana laboral cargada de trabajo. Se sabe que en el estrés ocupacional se presentan variaciones cíclicas que aumentan el riesgo de enfermedades coronarias. La carga alostática se pone de manifiesto en el momento en que se elimina la causa que la produce. Después de una semana cargada de trabajo, al llegar al fin de semana, el organismo, incluyendo al cerebro, se ha sometido a grandes esfuerzos, por lo que le toma tiempo adaptarse a su estado basal. Es en este momento del retorno, que el organismo se predispone más a la enfermedad. Prueba de ello es el aumento de resfriados y otras infecciones durante el fin de semana o aún en vacaciones (6).

La parte biológica de la respuesta al estrés se puede dividir en tres componentes: mediadores, efectores y la aparición de la enfermedad.

Los mediadores del estímulo al estrés son el cerebro, el sistema nervioso autónomo y el sistema neuroendócrino. Estos son afectados tanto por el estrés crónico ocasionado por la carga alostática, como por los efectos desencadenados por el estrés agudo.

Algunos de los principales sistemas que responden a estos mediadores son los efectores como el sistema inmune, el sistema cardiovascular, el músculo y el tejido adiposo. Cuando el sistema inmune se encuentra comprometido, se puede exacerbar la metástasis en el cáncer y las enfermedades virales, dentro del sistema cardiovascular, la formación de placas que producen aterosclerosis; la ruptura de ésta placa, así como la formación de agregados plaquetarios pueden producir infartos al miocardio y llevar a la muerte (8).

En el sistema muscular y en el tejido adiposo se originan cambios, especialmente de depósitos de grasa, que se encuentran asociados a la diabetes y que pueden desencadenar una enfermedad coronaria.

Otro de los ejemplos claros de carga alostática lo constituye la elevada secreción de cortisol que promueve un incremento en la secreción de insulina y estos incrementos en ambas hormonas pueden acelerar la aterosclerosis(6).

3.Regulación Neuroendócrina de la respuesta al estrés.

Relación hipotálamo-hipófisis.

Anatomía y Fisiología.

La glándula pituitaria (hipófisis) se asienta dentro de la silla turca del hueso esfenoides, en la base del cráneo y está compuesta fundamentalmente por los lóbulos anteriores (adenohipófisis) y posterior (neurohipófisis). El lóbulo intermedio es una estructura rudimentaria en los seres humanos. La glándula hipofisiaria normal pesa entre 0.4 y 0.8 g (9).

La hipófisis está separada del cerebro por el diafragma de la silla turca, una extensión de la dura madre, y está limitada por el seno esfenoidal en la parte anterior y una delgada capa de hueso en la parte inferior. Las paredes laterales de la silla turca terminan en el seno cavernoso, que contiene la arteria carótida interna y los pares craneales III, IV, V y VI. El quiasma óptico se sitúa ligeramente anterior con respecto al tallo hipofisiario, inmediatamente por encima del diafragma de la silla turca. Fig.No.1

Por su parte el hipotálamo se extiende en su porción anterior hasta el borde del quiasma óptico y por su parte posterior hasta los cuerpos mamilares, que forman parte de él. Por arriba, el surco hipotalámico del tercer ventrículo separa el tálamo del hipotálamo. La base redondeada inferior del hipotálamo forma el *tuber cinerum*. La porción central de esta estructura (denominada infundíbulo o eminencia media) está formada por el suelo del tercer ventrículo y se continúa en el plano inferior, dando origen al tallo hipofisiario (9).

En las estructuras mencionadas anteriormente se encuentran participando moléculas de tipo transmisor u hormonales como los factores liberadores.

Los factores liberadores son polipéptidos que, se sintetizan por neuronas situadas a lo largo del borde del tercer ventrículo, cuyas fibras se proyectan para terminar en la eminencia media, en las proximidades de los capilares portales.

Los cuerpos celulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo producen vasopresina y oxitocina, que viajan a lo largo de los axones de los haces nerviosos supraóptico-hipofisiario y paraventriculohipofisiario hasta alcanzar el lóbulo posterior.

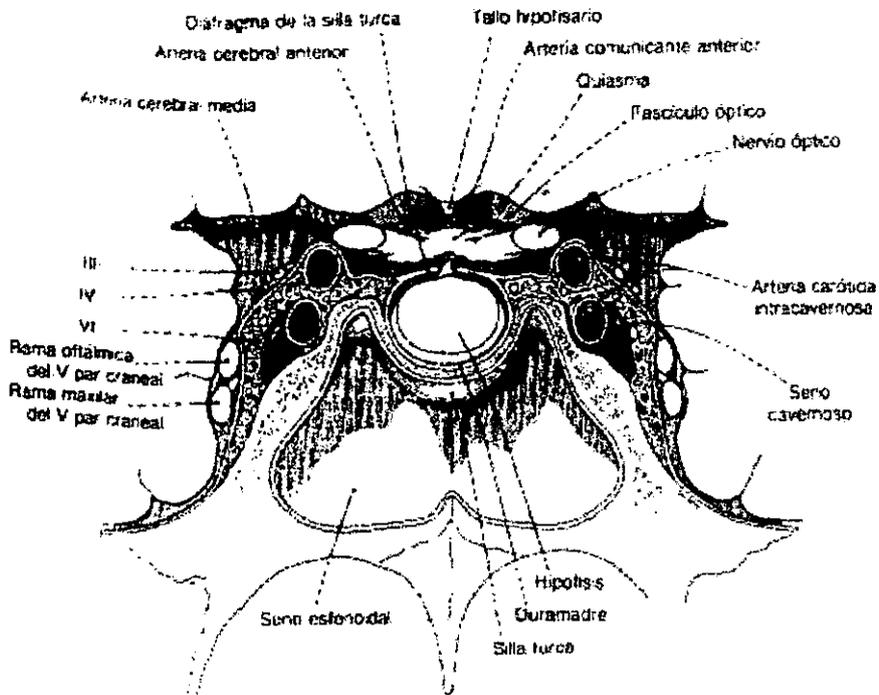


Figura No.1

Relación entre la hipófisis, los nervios craneales y el seno cavernoso en una proyección coronal que pasa por la silla turca.

La comunicación entre el hipotálamo y la hipófisis anterior es fundamentalmente de tipo químico y no físico. Los factores liberadores producidos por las neuronas hipotalámicas llegan hasta la hipófisis anterior a través del sistema porta y estimulan o inhiben la producción hormonal (14).

La hipófisis anterior es el tejido más perfundido del organismo (0.8mL/g/min).

La perfusión sanguínea llega a la hipófisis anterior a través de un circuito que atraviesa el hipotálamo. Existen dos ramas de la arteria carótida interna, las arterias hipofisarias superiores (AHS), que se ramifican en el espacio subaracnoideo alrededor del tallo hipofisario y terminan en la red capilar de la eminencia media.

Estos capilares poseen un endotelio fenestrado que facilita el acceso a las hormonas hipotalámicas liberadoras. El transporte de las sustancias desde los capilares hasta la eminencia media se simplifica además gracias a la situación de la eminencia media por fuera de la barrera hematoencefálica. Los capilares se unen formando de 6 a 10 venas rectas conocidas como circulación portal hipotalamohipofisiaria (19).

Estas venas aportan el flujo principal de sangre al lóbulo anterior y suministran tanto nutrientes como información procedente del hipotálamo.

Existen cinco tipos celulares diferentes en la hipófisis anterior, que secretan seis hormonas distintas: las células lactotróficas producen prolactina; las somatotróficas, GH; las gonadotróficas LH y FSH; las tirotrólicas, TSH y las corticotróficas, ACTH.

A continuación se revisarán las generalidades de las hormonas que participan en la neuroinmunomodulación.

Adrenocorticotropina

La hormona adrenocorticotrófica (ACTH) se produce por las células corticotróficas de la hipófisis anterior. La ACTH se sintetiza a partir de una molécula precursora denominada pro-opiomelanocortina (POMC, 265 residuos de aminoácidos); contiene 39 residuos de aminoácidos. La POMC se escinde en la hipófisis anterior, dando origen a la ACTH. La ACTH controla la liberación de cortisol a partir de la corteza suprarrenal (2).

Los principales factores que controlan la liberación de ACTH son la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la concentración plasmática de cortisol libre, el estrés y el ciclo sueño-vigilia (2) Fig. No.2.

El nivel plasmático de ACTH varía a lo largo del día como consecuencia de su secreción pulsátil, aunque sigue aproximadamente un patrón diurno, con un máximo inmediatamente antes de la vigilia y un mínimo antes de acostarse. Si se altera durante algunos días el ciclo sueño-vigilia, el patrón se ajusta al nuevo ciclo establecido. Los niveles de ACTH y cortisol también aumentan en respuesta a la alimentación (57).

Regulación circadiana

Estrés (físico, emocional
hipoglicemia) (3)

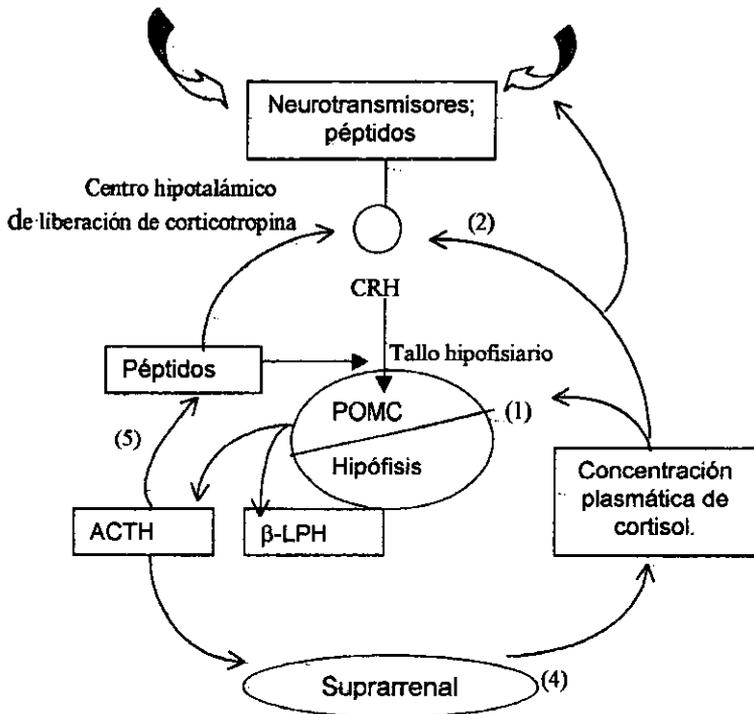


Figura No.2

Eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. El control predominante por retroalimentación del cortisol plasmático tiene lugar en la glándula hipofisaria (1) y en el centro hipotalámico liberador de corticotropina (2). El cortisol plasmático también actúa regulando los centros encefálicos superiores (3), la propia glándula suprarrenal (4), o ambos. Por otra parte, existe un cortocircuito inhibitorio de CRH por ACTH (5). Los neurotransmisores hipotalámicos influyen en la liberación de CRH; los sistemas serotoninérgicos y colinérgicos estimulan la secreción de CRH y ACTH, mientras que los agonistas alfa-adrenérgicos y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) probablemente inhiben la liberación de CRH. Los péptidos opiáceos y encefalina inhiben la secreción de CRH y ACTH, mientras que la vasopresina y la angiotensina II la aumentan. CRH= hormona liberadora de corticotropina; β-LPH= beta lipotropina; POMC= pro-opiomelanocortina.

El estrés (pirógenos, cirugía, hipoglucemia, ejercicio y traumatismo emocional grave) potencia la liberación de ACTH. La secreción de ACTH relacionada con el estrés suprime el ritmo circadiano, aunque a su vez, se inhibe por la administración previa de altas dosis de glucocorticoides. La secreción de ACTH tras el estrés y la liberación pulsátil diurna y normal de ACTH es regulada por la CRH de acuerdo con un circuito de retroalimentación. Por otra parte, la secreción de CRH está influenciada por los neurotransmisores hipotalámicos (9).

La liberación de ACTH también es regulada por los niveles plasmáticos de cortisol libre. El cortisol reduce las respuestas de las células corticotrópicas hipofisarias a la CRH; en otras palabras, en presencia de cortisol se requiere una mayor cantidad de CRH para producir un incremento de ACTH. La respuesta de la POMC a la CRH también se inhibe por los glucocorticoides. Los glucocorticoides inhiben además la liberación de CRH. Este servomecanismo establece la gran importancia que tiene la concentración sanguínea de cortisol en el control de la secreción de ACTH.

La vida biológica de la ACTH en la circulación es inferior a 10 minutos. El efecto de la ACTH es rápido y la concentración de esteroides aumenta a los pocos minutos de su liberación en la sangre venosa suprarrenal.

La inhibición de ACTH ocurre en dos etapas: 1) retroalimentación rápida inicial, mediada a través del receptor de glucocorticoides tipo I, que dura menos de 10 minutos y depende tanto de la tasa de aumento de los niveles de glucocorticoides como del glucocorticoide específico administrado, 2) retroalimentación tardía dependiente del tiempo, probablemente mediada por el receptor de glucocorticoides tipo II por inhibición de la síntesis de la proteína precursora. La supresión de la secreción de ACTH, causante de atrofia suprarrenal tras el tratamiento glucocorticoideo prolongado, puede relacionarse fundamentalmente con la supresión de la liberación hipotalámica de CRH, ya que la administración exógena de CRH en estos casos produce un aumento de ACTH plasmática. El cortisol también ejerce un mecanismo de retroalimentación sobre los centros encefálicos superiores (hipocampo, sistema reticular y tabique) y probablemente también sobre la corteza suprarrenal. Fig. No.2.

Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH).

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es pues, otro de los factores reguladores de la ACTH. La CRH se produce fundamentalmente por las neuronas de los núcleos paraventriculares del hipotálamo, pero se localiza también en otras zonas del cerebro como el sistema límbico y la corteza, así como en otros órganos como el páncreas, intestino y médula suprarrenal. La CRH circulante, que es en gran parte de origen extrahipotalámico, se une a una proteína de alta afinidad. La CRH estimula la producción de AMP cíclico y regula el calcio intracelular, aumentando la concentración de ARN mensajero de la POMC.

La CRH también se encuentra asociada o participa en la degranulación de los mastocitos. Estas células cebadas que se encuentran implicadas en la alergia atópica, exacerbada por estrés, se localizan en la periferia vascular cerca de las terminaciones de los nervios simpáticos y sensoriales. Diversos estudios indican que la CRH activa a los mastocitos por medio de un mecanismo dependiente de CRHR-1, produciendo vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular (57).

Vasopresina (AVP)

La vasopresina se sintetiza en las neuronas magnocelulares del hipotálamo anterior y sufre una transformación como prohormona, que se modifica por el aparato de Golgi, formando una prohormona que se almacena en vesículas neurosecretoras

Su función principal es conservar el agua por un mecanismo de concentración de la orina. La AVP también interviene en los procesos de aprendizaje y memoria, probablemente a partir de los axones que terminan en el cerebro; la hormona derivada de las fibras de la eminencia media influye en la secreción de corticotropina.

La vasopresina potencia las propiedades liberadoras de la CRH para la ACTH a través de un mecanismo independiente del AMP cíclico y desempeña un papel fisiológico en la liberación de la ACTH (18).

Neurocircuito del Control de Estrés

Control Central del Eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenocortical (HPA).

Como se revisó en el capítulo anterior, el estrés es una experiencia común a todos los seres vivos. La percepción a los cambios ambientales, tanto positivos (recompensas) como negativos (amenazas) produce un espectro de cambios fisiológicos adaptativos del organismo.

Los mecanismos homeostáticos se dirigen hacia contrarrestar el estrés cotidiano de la vida. Si son exitosos, el ambiente interno mantiene los límites fisiológicos normales de química, temperatura y presión. Si el estrés es extremo, fuera de lo común o demasiado prolongado, los mecanismos normales pueden ser insuficientes. En este caso, el estrés desencadena una serie de cambios corporales de margen amplio que reciben el nombre de síndrome de adaptación general. A diferencia de los mecanismos homeostáticos, éste síndrome no mantiene un ambiente interno normal. El propósito de estos cambios en el ambiente interno es preparar al cuerpo para enfrentar una emergencia.

Cuando aparece una situación generadora de estrés, se estimula el hipotálamo para iniciar el síndrome a través de dos vías. La primera vía es la estimulación de la división simpática del sistema nervioso autónomo y la médula suprarrenal. Esta estimulación produce la instalación inmediata de una respuesta denominada reacción de alarma. La segunda vía denominada reacción de resistencia, incluye la glándula hipófisis anterior y la corteza suprarrenal. La reacción de resistencia comienza más lentamente pero su efecto es más prolongado (19).

La reacción de alarma o respuesta de lucha o huida es la reacción inicial del cuerpo ante un estímulo generador de estrés (fig. No. 3). En la realidad es una serie de reacciones complejas iniciadas por estimulación hipotalámica de la división simpática del sistema nervioso autónomo y la médula suprarrenal. Las respuestas de los efectos viscerales son inmediatas y de corta vida. Están diseñadas para contrarrestar un peligro por medio de la movilización de fuentes corporales para la actividad física inmediata. En esencia, la reacción de alarma entraña cantidades extraordinarias de glucosa y de oxígeno que se dirigen hacia los órganos que son más activos en la situación de peligro. Estos son el cerebro, el cuál se hace más alerta; los músculos esqueléticos, los cuales se preparan para realizar gran ejercicio y el corazón, que debe trabajar vigorosamente para bombear suficientes materiales al cerebro y a los músculos.

La hiperglucemia asociada con la actividad simpática está producida por gluconeogénesis hepática, estimulada por adrenalina y noradrenalina de la médula suprarrenal, así como gluconeogénesis hepática estimulada por la movilización de lípidos y glucosa por la hormona de crecimiento y la movilización proteica por parte de los glucocorticoides (15).

Entre las respuestas de estrés que caracterizan a la fase de alarma están las siguientes:

1. La frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del músculo cardíaco aumentan. Esta respuesta hace que circulen sustancias en la sangre con mucha rapidez a las áreas donde se requiere enfrentar a la tensión.
2. El aporte de los vasos sanguíneos a la piel y a las vísceras, excepto al corazón y los pulmones, se somete a constricción. Al mismo tiempo, los vasos sanguíneos que abastecen los músculos esqueléticos y el cerebro se someten a dilatación. Estas respuestas llevan más sangre a los órganos de manera activa como respuesta al estrés en tanto se disminuye el aporte sanguíneo a los órganos que no parecen asumir un papel activo e inmediato.
3. El bazo se contrae y descarga su reserva de sangre hacia la circulación general para brindar sangre adicional. Además, la producción de eritrocitos se acelera y la capacidad de la sangre para coagular también aumenta. Estas preparaciones se relacionan con el combate a posibles hemorragias.
4. El hígado transforma grandes cantidades de glucógeno almacenado en glucosa y lo libera al torrente sanguíneo. La glucosa se degrada por las células activas para brindar la energía necesaria para satisfacer el embate de la situación generadora de estrés.
5. La frecuencia respiratoria aumenta y las vías respiratorias se hacen más amplias para recibir mayor cantidad de aire. Esta respuesta prepara al cuerpo para adquirir más oxígeno, el cual es necesario en las reacciones catabólicas. También le permite al cuerpo eliminar más bióxido de carbono, el cual se produce como un producto colateral durante el catabolismo.
6. Disminuye la producción de saliva, enzimas estomacales y enzimas intestinales. Esta reacción se lleva a cabo puesto que la actividad digestiva no es esencial para contrarrestar el estrés.
7. Los impulsos simpáticos en la médula suprarrenal hacen que aumente su secreción de adrenalina y noradrenalina. Estas hormonas favorecen y prolongan muchas respuestas simpáticas tales como el aumento en la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del miocardio, aumentan la presión sanguínea, provocan vasoconstricción, aceleran la frecuencia respiratoria, dilatan las vías respiratorias, aumentan el catabolismo,

disminuyen el proceso digestivo y aumentan las concentraciones de azúcar en la sangre (16).

Si el estrés es lo suficientemente intenso, los mecanismos del cuerpo pueden no ser capaces de enfrentar la nueva situación y puede sobrevenir la muerte.

La segunda fase en la respuesta del estrés es la reacción de resistencia (fig.No.3). A diferencia de la reacción de alarma de corta duración que se inicia por parte de los impulsos nerviosos desde el hipotálamo, la reacción de resistencia se inicia por las hormonas reguladoras secretadas por el hipotálamo y es una reacción de plazo largo. Las hormonas reguladoras, como ya hemos mencionado, son la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) y la hormona liberadora de tirotrópina (TRH).

La CRH estimula a la adenohipófisis para aumentar su secreción de ACTH. Por su parte la ACTH estimula a la corteza suprarrenal para secretar más de sus hormonas. La corteza suprarrenal también se estimula de manera indirecta por la reacción de alarma. Durante la reacción de alarma, la actividad de los riñones disminuye debido a la disminución de aporte sanguíneo hacia éstos, puesto que no es esencial para enfrentar una situación de peligro súbito.

Los mineralocorticoides secretados por la corteza suprarrenal entrañan la conservación de los iones de sodio por parte del cuerpo. Un efecto secundario de la conservación de sodio es la eliminación de iones hidrógeno los cuales tienden a acumularse en grandes concentraciones como resultado del creciente metabolismo y tienden a hacer a la sangre más ácida. Así, durante una fase de estrés, se previene una disminución del pH corporal. La retención del sodio también conduce a la retención del agua, manteniendo así la presión sanguínea alta que es típica de la reacción de alarma (57).

Los glucocorticoides, que se producen en altas concentraciones durante el estrés, involucran las siguientes reacciones:

1. Los glucocorticoides aceleran el catabolismo proteico y la conversión de aminoácidos a glucosa de tal forma que el cuerpo tiene un gran abasto de energía después de que las reservas inmediatas de glucosa se han utilizado. Los glucocorticoides también estimulan la eliminación de las proteínas a partir de las estructuras celulares y estimulan al hígado para degradarlas a aminoácidos. Los aminoácidos pueden entonces constituirse nuevamente en proteínas enzimáticas necesarias para catalizar las crecientes actividades químicas de las células o bien, convertirse a glucosa.
2. Los glucocorticoides hacen a los vasos sanguíneos más sensibles a los estímulos que producen su constricción. Esta respuesta contrarrestaría la disminución en la presión sanguínea causada por una eventual hemorragia.

3. Los glucocorticoides también inhiben la proliferación de fibroblastos, los cuales son células de tejido conectivo. Los fibroblastos lesionados liberan sustancias químicas que desempeñan un papel en la estimulación de la respuesta inflamatoria. Así, los glucocorticoides reducen la inflamación. Desafortunadamente, a través de su efecto sobre los fibroblastos, los glucocorticoides también disminuyen la formación de tejido conectivo. Por lo tanto, la cicatrización de las heridas es lenta durante la fase prolongada de resistencia (59).

Un control inadecuado de glucocorticoides dentro de la respuesta al estrés, puede representar una amenaza severa para la salud y para el organismo. La hipersecreción de glucocorticoides promueve el desarrollo de disfunciones fisiológicas y psicológicas. Por ejemplo, la regulación inapropiada del estrés se ha asociado a enfermedades sistémicas como colitis, asma e hipertensión, desordenes afectivos como depresión, desordenes pos-traumáticos por estrés y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (57).

La fase de resistencia de la adaptación del síndrome de adaptación general permite al cuerpo seguir combatiendo a una situación estresante mucho después de que los efectos de la reacción de alarma se han disipado. Brinda la energía, proteínas funcionales y cambios circulatorios requeridos para satisfacer las crisis emocionales, las tareas de realización extrema, el combatir la infección o resistir la amenaza de hemorragia o muerte. Durante la fase de resistencia, las sustancias químicas de la sangre regresan a sus valores casi normales. Las células utilizan glucosa de la misma forma que entra al torrente sanguíneo. Así las concentraciones de azúcar en la sangre regresan a valores normales. El pH sanguíneo se somete a control por parte de los riñones y se secretan más iones de hidrógeno. Sin embargo, la presión sanguínea permanece anormalmente alta debido a la retención de agua que aumenta el volumen de la sangre.

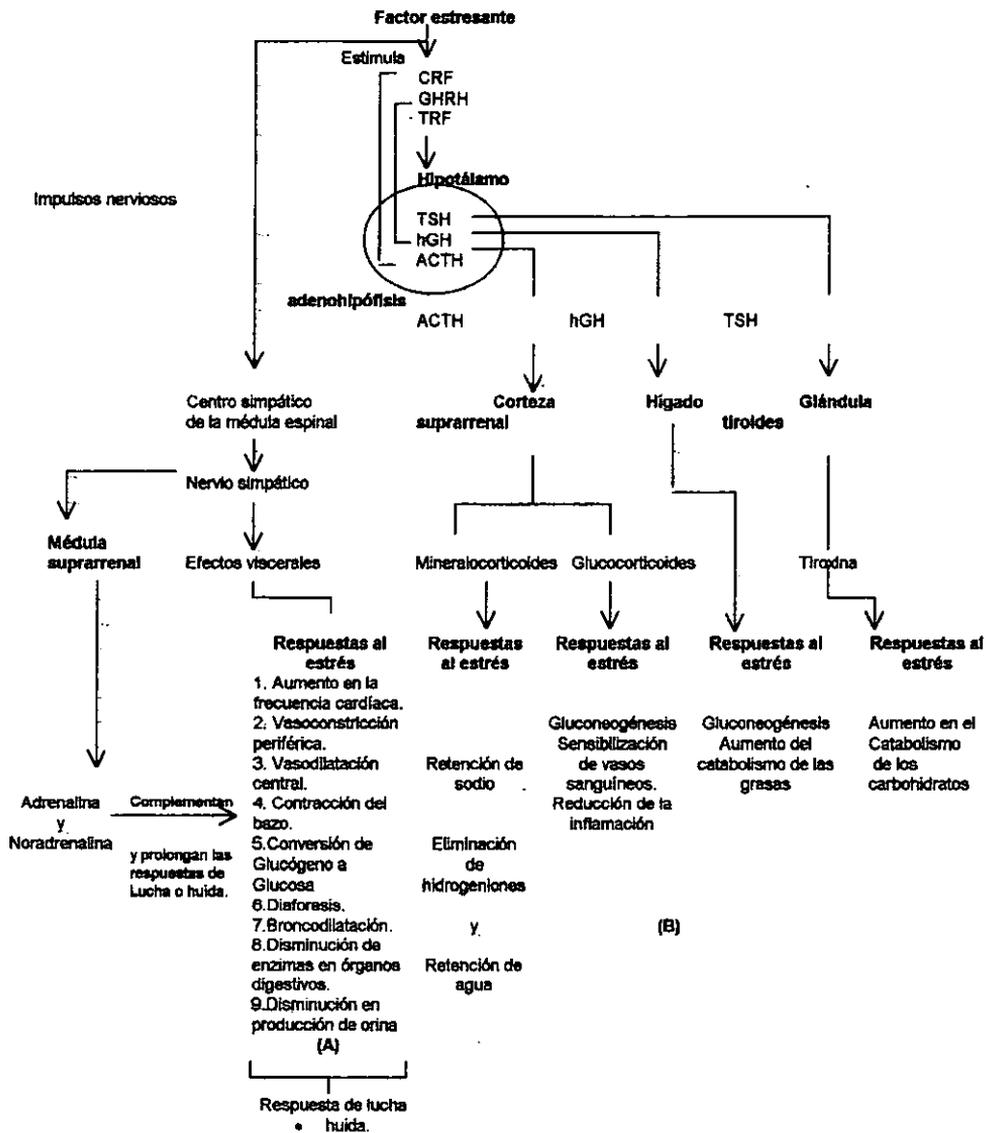


Fig. No.3 Respuesta a los factores estresantes durante el síndrome de adaptación general. (A) Durante la fase de alarma. (B) Durante la fase de resistencia.

Coordinación central en la producción de glucocorticoides: papel del núcleo paraventricular.

El control central en la secreción de glucocorticoides es efectuado principalmente por una selecta población de neuronas neurosecretoras dentro del núcleo hipotalámico paraventricular (PVN).

Bajo la estimulación por estrés, estas neuronas secretan una serie de hormonas a la circulación portal pituitaria, entre las que se encuentran: la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona liberadora de corticotropina (CRH), y la hormona arginina-vasopresina (AVP)(19).

El aumento en la circulación de ACTH, activa la síntesis y secreción de glucocorticoides a partir de la corteza adrenal. El grado de respuesta al estrés por el HPA, causado por las neuronas del PVN está limitado por mecanismos tanto neuronales como hormonales que mantienen los niveles de glucocorticoides dentro de límites tolerables.

El PVN es el principal regulador del eje HPA. Su participación es muy clara, ya que cuando se produce una lesión en ésta región, se presenta una reducción muy marcada en el nivel portal de CRH y se induce una secreción por estrés de ACTH y corticosterona.

La estimulación del sistema HPA está enmarcado por la reducción de CRH y AVP contenidas en vesículas neurosecretoras en la lámina externa de la eminencia media, como resultado de la liberación de ACTH.

El estrés prolongado provoca un incremento en la secreción de CRH y en la producción de ARNm de AVP en el PVN y aumenta la co-expresión de CRH y AVP en la lámina externa de la eminencia media, sugiriendo así, una capacidad aumentada para la acción de las hormonas relacionadas con ACTH dentro de la glándula pituitaria (19).

Los datos obtenidos en animales de experimentación coinciden con los estudios *post-mortem* en humanos, ya que ambos documentan un aumento en la expresión de ARNm de CRH y de los péptidos CRH y AVP en el PVN de individuos con depresión y en pacientes con enfermedad de Alzheimer, sugiriendo una conexión entre la inducción del PVN por estrés y la alteración homeostática glucocorticoide, característica de estas enfermedades (15).

Iniciación de la Respuesta al Estrés.

El estímulo del eje HPA es ocasionado por un circuito central de estrés. Dentro de éste, se encuentran vías productoras de catecolaminas en el tallo cerebral, que desembocan directamente en las neuronas que contienen CRH en el PVN. Los impulsos catecolinérgicos, promueven al parecer, la actividad secretora del eje HPA que se presenta después de una hemorragia, de hipotensión y de estrés respiratorio y que tienen un papel muy importante en las respuestas de ACTH hacia los retos inmunes.

Los efectos de estimulación de las catecolaminas sobre la activación del HPA, parecen estar mediados por α -adrenoreceptores en el PVN.

El estrés agudo produce una inducción rápida de la expresión genética temprana-inmediata en las neuronas catecolamínicas del tallo cerebral, sugiriendo una conexión entre este grupo de células y la respuesta del HPA al estrés.

Las vías eferentes del tallo cerebral que ascienden al PVN inhiben la inducción de ARNm y de la proteína c-fos en las neuronas hipofisiotrópicas después de presentarse un reto inmunológico (19).

Por otro lado, la información para estimular el eje HPA debe ser comunicada por la vía de la amígdala. La amígdala es conocida por su conducta rápida de respuesta cardiovascular ante el estrés.

El daño ocasionado en la amígdala cuando se presenta adrenalectomía, ha demostrado una baja en la secreción de corticosterona y ACTH y un impacto en la activación del eje HPA. (14)

Análisis más detallados sugieren que los efectos de excitación que produce la amígdala sobre la función del HPA, se encuentran mediados por el núcleo cortical amigdalóide tanto a nivel central como medio.

Estudios de diversas lesiones corroboran la participación de la amígdala en la estimulación del eje HPA; por ejemplo, el seccionamiento del núcleo cortical amigdalóide central y medio, bloquea la respuesta del eje HPA a estímulos luminosos y acústicos. Otros estudios muestran que cuando existe lesión del núcleo central se produce una disminución en la respuesta de ACTH y corticosterona para controlar situaciones de temor (14).

La porción basal del núcleo de la estría terminal (BST) puede también transmitir excitación al eje HPA.

Esta estructura límbica cerebral une regiones como la amígdala y el hipocampo con regiones del hipotálamo y del tallo cerebral, controlando funciones homeostáticas vitales.

La activación del eje HPA puede verse afectada por la entrada de noradrenalina del *locus coeruleus* y del núcleo raphé (5-HT). El papel que desempeñan estas regiones en la regulación del eje HPA es controversial hasta el momento. Por ejemplo, el *locus coeruleus* es una de las regiones cerebrales que responde más ante el estrés, y está relacionada en la regulación del eje HPA en la respuesta a hemorragias. (19)

Límites de respuesta al estrés

Para mantener la secreción de glucocorticoides dentro de límites tolerables se requiere de mecanismos eficientes que inhabiliten a las neuronas del PVN durante el estrés.

Estos procesos parecen estar constituidos por múltiples vías. Cuando se inyectan glucocorticoides dentro de la región del PVN, se produce una regulación disminuida de ARNm de CRH, una disminución en la secreción de ACTH y una inhibición de las neuronas medias parvocelulares del PVN, sugiriendo así, que la retroalimentación negativa de glucocorticoides actúa en las neuronas del PVN por sí misma. (15)

Efectos del estrés en la actividad del Eje Hipotalamo-Pituitaria-Gónadas (HPG)

El hecho de que el estrés (incluyendo las enfermedades infecciosas, psiquiátricas, trauma quirúrgico y ejercicio extenuante) interfiere con las funciones reproductivas en humanos, es un fenómeno reconocido por los médicos desde hace mucho tiempo.

Desde 1939 las observaciones de Seyle de que el estrés se acompaña por un incremento en la actividad del eje HPA y una disminución en las funciones reproductivas (un fenómeno que él atribuía a la necesidad en caso de emergencia, de preservar la función de la corteza adrenal a expensas de la actividad gonadal) sugerían una posible relación entre las hormonas del eje HPA (que se liberan durante el estrés) y las hormonas del eje HPG. De hecho, la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la pro-opiomelanocortina (POMC) derivada de péptidos (como ACTH y β -endorfinas) y los corticosteroides adrenales juegan un papel muy importante en la modulación de los efectos del estrés y en las funciones reproductivas. Las hormonas liberadas durante el estrés pueden influir en las funciones sexuales a tres niveles en el eje HPG: el cerebro (para inhibir la secreción de la GnRH), la pituitaria (para interferir con la GnRH inducida por la liberación de la hormona luteinizante, LH) y en las gónadas (alterando el efecto estimulador de gonadotropina en la secreción de esteroides sexuales)(23)

Mecanismos que median el efecto inhibitorio de un estrés prolongado en las funciones reproductivas.

Sitios de acción periféricos.

El hecho de que la CRH es liberada durante el estrés y la cercana proximidad anatómica entre la CRH y la GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) secretada por las neuronas, sugiere el posible compromiso que tiene la CRH endógena como un mediador de la inhibición de las funciones reproductivas inducidas por estrés. Se ha observado que la inyección de la CRH en los ventrículos cerebrales de roedores y primates inhiben la secreción de la GnRH. La importancia fisiológica de esta observación se demostró por experimentos que mostraron que la inyección de un antagonista de la CRH en el ventrículo cerebral de ratas revertía la acción inhibitoria del estrés sobre la secreción de LH (22).

En humanos, se ha observado que la inhibición de las funciones sexuales durante circunstancias patológicas acompañadas de elevadas concentraciones de corticosteroides circulantes (como en el síndrome de Cushing) usualmente desaparece después de que se normaliza la función adrenal. Los tratamientos con grandes dosis de corticosteroides exógenos también producen cambios adversos en la actividad del eje HPG. En los animales es conocido que la adrenalectomía altera en general los parámetros reproductivos, y en particular la secreción de la LH.

Sitios de acción gonadales.

La observación de niveles bajos de testosterona en plasma durante el estrés, ha llevado a discusiones acerca de si estos cambios se deben a la disminución en la secreción de la LH o por efectos directos de POMC derivado de péptidos, corticosteroides, y /o a los niveles de la CRH en las gónadas. Es importante resaltar que las simples comparaciones entre los niveles en plasma de la LH y de testosterona en ratas pueden resultar engañosas. Primero, la testosterona es secretada en episodios, lo que puede producir alteración en las mediciones séricas, al realizar una sola medición individual. Segundo, como ya se ha dicho, el estrés puede al principio estar acompañado por un incremento en los valores de la LH, seguido de una disminución. Entonces, ambos valores de testosterona y LH en plasma pueden o no estar aparentemente correlacionados(23).

Existen evidencias de que hormonas secretadas durante el estrés pueden ejercer efectos inhibitorios directos sobre las gónadas, en particular a través de la disminución de sensibilidad gonadal a gonadotrofinas(23).

El estrés induce cambios en la función del SNC.

El estrés disminuye la secreción de la GnRH. Mientras que algunos factores en el cerebro son reconocidos, por producir una acción inhibitoria en la secreción de la GnRH por las neuronas, no se conoce la organización neuroanatómica en la que se basa la influencia del estrés severo sobre el sistema de la GnRH. En este punto podemos plantearnos la siguiente pregunta ¿ Cuáles son los factores secretados durante el estrés que pueden afectar al sistema de la GnRH en el cerebro y en qué localización anatómica actúan ellos?.

Papel de la CRH.

Uno de los factores más reconocidos por ejercer una potente influencia inhibitoria en la secreción de la GnRH es la CRH, que actúa como un neurotransmisor o neuromodulador en el SNC y juega un importante papel en la integración de la respuesta al estrés en el organismo. Los mecanismos por los que la CRH influye sobre la liberación de la GnRH no se conocen totalmente, pero se sabe que involucran la activación de otras vías, como aquellas dependientes de opiáceos endógenos y/o catecolaminas. Además existen conexiones anatómicas directas entre axones terminales de la CRH y dendritas de las neuronas secretoras de la GnRH. La importancia fisiológica de todas estas vías que median los efectos del estrés en la actividad del eje HPG, parecen ser dependientes de la especie. Mientras que la inyección i.v. de CRH no influye en la actividad del eje HPG en ratas, en primates el mismo procedimiento disminuye los niveles plasmáticos de LH y de testosterona (3).

Para concluir esta sección podemos decir que los agentes estresantes generalmente inducen una depresión del eje hipotálamo-pituitaria-gónadas (HPG) mediado por la activación del eje HPA, el cual origina una disminución en plasma de la hormona luteinizante y de la testosterona.

La secreción de la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica puede ser inhibida por péptidos opioides endógenos (EOP) y/o por corticosteroides.

La secreción de gonadotropina pituitaria puede ser reducida por la hormona adrenocorticotrópica o por EOP de origen hipotalámico o pituitario. Las disminuciones en plasma de testosterona, en forma independiente de gonadotropinas, pueden ser inducida por corticosteroides. Estas hormonas podrían reducir el número de células de Leydig (intersticio del testículo) receptoras de LH u ocupar los receptores LH. La esteroidogénesis testicular también podría ser inhibida por péptidos opioides secretados en las células de Leydig(33).

Existen algunos reportes de incrementos de LH y de testosterona durante el estrés agudo y en algunos animales machos dominantes sometidos a estrés. Otros estudios indican una diferencia en la respuesta al estrés entre machos dominantes y subordinados. En los machos subordinados la disminución de la sensibilidad por retroalimentación puede permitir la hipersecreción en el sistema HPA. Como resultado, la hormona liberadora de corticotropina puede inducir la liberación de EOP del hipotálamo, los cuales inhiben el eje HPG. Esta inhibición puede ser intensificada por corticosteroides que inducen disminución en el proceso de retroalimentación de la testosterona (41).

4. Inmunidad y estrés.

El sistema inmune, al igual que los sistemas nervioso y endocrino, juega un papel muy importante en la adaptación biológica que contribuye a mantener la homeostasis y a establecer la integridad en el organismo.

Para entender la influencia que ejerce el cerebro en el comportamiento del sistema inmune, comenzaremos por describir el efecto que tiene el SNC dentro de la respuesta inmune humoral.

La coordinación de los sistemas nervioso y endocrino ante la respuesta adaptativa al estrés es un fenómeno que se conoce desde hace décadas, pero el concepto de una coordinación integrada bidireccional de la respuesta al estrés por los sistemas neuroendócrino e inmune, es de más reciente desarrollo.

Se ha estudiado la relación entre el ejercicio y el sistema inmune, como un modelo de la respuesta al estrés. El ejercicio induce una cascada de repuestas hormonales coordinadas que influyen en el comportamiento de las células inmunes. Por ejemplo, como una respuesta al ejercicio (estrés), los nervios simpáticos estimulan a la medula adrenal, dando como resultado la liberación de adrenalina y noradrenalina al plasma; éstas hormonas medulares producen un efecto fisiológico muy importante en el gasto cardíaco, en el tono vasomotor y finalmente en el flujo sanguíneo a través de los tejidos linfoides y en el patrón de circulación de leucocitos. La estimulación del eje HPA por el ejercicio, conduce a la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y finalmente a la liberación de glucocorticoides a la circulación sanguínea; los glucocorticoides producen potentes efectos inmunosupresivos en citocinas, macrófagos, monocitos y células NK(16).

Citocinas

Las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6) son las citocinas más características que actúan como reguladores bidireccionales de la comunicación neuroendócrino-inmune; sin embargo otras citocinas que también intervienen en la regulación son: el factor de necrosis tumoral (FNT α), la interleucina-2 (IL-2), y el interferón gamma entre otros.

Los efectos principales de las IL-1 e IL-6 dentro del sistema neuroendócrino-inmune, son las siguientes (11):

- Alteración del estado anímico
- Estimulación del sistema nervioso simpático
- Supresión de la libido y del apetito
- Estimulación del eje HPA
- Estimulación del sueño
- Modulación de las respuestas inmune e inflamatoria
- Estimulación de la respuesta febril
- Modulación de las respuestas inmune e inflamatoria
- Estimulación de la respuesta de fase aguda
- Inhibición del crecimiento

Interleucina-1 (IL-1)

Besedovsky junto con sus colaboradores fue uno de los primeros grupos en 1986 que demostraron que la interleucina-1 estimula temporalmente la producción de glucocorticoides por activación del eje HPA. La producción de IL-1 a su vez es disminuida por los glucocorticoides.

Los componentes que integran el circuito de regulación por retroalimentación se muestran en la siguiente figura (59):

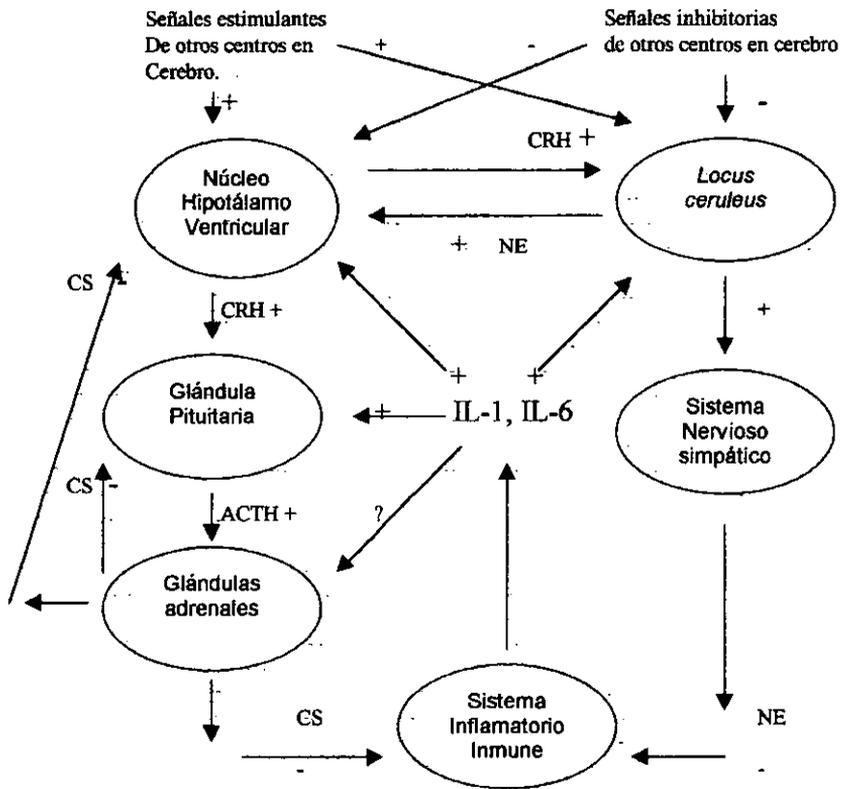


Figura No.4. Regulación por retroalimentación bidireccional del circuito neuroendocrino-inmune. En la página 29 y 30 se explica el circuito de regulación por retroalimentación. Las abreviaturas se encuentran desglosadas en la lista de abreviaturas en la página 2.

Estudios posteriores demostraron que la activación del eje HPA por la IL-1 incluía directamente a la CRH y al sistema de respuesta al estrés.

El importante papel que tiene el eje HPA en cuanto a prevenir una amplificación excesiva de la activación celular inmune y de la respuesta inflamatoria, se encuentra ahora plenamente confirmado. Por ejemplo, la adrenalectomía incrementa la letalidad de LPS 500 veces en ratones seguida de una incontrolable producción de FNT- α y de IL-1 (46).

El circuito de regulación por retroalimentación también funciona en condiciones basales y se encarga de regular las variaciones normales circadianas en cuentas de linfocitos, niveles de células NK, citotoxicidad y expresión de citocinas. Estos parámetros están relacionados con la secreción circadiana en la pituitaria y de las hormonas adrenales.

La IL-1 al igual que el CRH juega un papel central como mediador de comunicación entre los sistemas inmune, endocrino y nervioso.

La IL-1 no solo estimula la producción de ACTH y libera catecolaminas por mecanismos que involucran la liberación de CRH hipotalámico, también estimula la producción de AVP e inhibe la secreción de prolactina en la pituitaria. IL-1 puede estimular en forma directa en la pituitaria, la producción de ACTH en presencia de CRH. CRH potencializa la respuesta de ACTH. Las endotoxinas también estimulan la producción de IL-1 en la pituitaria, generando el potencial de regulación parácrina de secreción de ACTH. La IL-1, en forma particular la IL-1- β , inhibe el eje HPG por supresión de la secreción de gonadotropina y esteroides sexuales, por la acción de ambas en las gónadas y el cerebro (29).

La teoría de que la IL-1 juega un papel muy importante de comunicación entre los sistemas inmune y neuroendócrino se encuentra fuertemente sustentada con el hecho de que la IL-1 se sintetiza localmente en diversas áreas del SNC, incluyendo al hipotálamo y al hipocampo. Ambas áreas del cerebro se encuentran involucradas en la regulación de la respuesta al estrés y coordinan funciones de sistemas como el neural y el endocrino. Tanto las neuronas, como las células del glial (que se encuentran relacionadas embriológicamente a los macrófagos), sintetizan IL-1. Las células endoteliales en el cerebro también producen IL-1. La producción central de IL-1 controla en parte, la inducción de CRH por endotoxinas y estimula a nivel periférico la producción de IL-6. Ambos efectos son inhibidos por corticosteroides. Es interesante saber que el RNAm de un receptor antagonista para IL-1 se produce en áreas similares del cerebro.

Esto sugiere que IL-1 en cerebro está regulada de manera similar a IL-1 en circulación periférica y que esa regulación se encuentra ligada a mecanismos complejos de síntesis de corticosteroides y de IL-6(42).

Interleucina 6 (IL-6).

La IL-6 es otra citocina con efectos pleiotrópicos que regula la comunicación entre los sistemas nervioso, endocrino, inmune y la respuesta inflamatoria (figura No.4). También participa en la diferenciación de linfocitos, estimula la respuesta de fase aguda y regula la respuesta febril a endotoxinas. La IL-6 al igual que la IL-1 es un estimulador muy potente de la secreción adrenal de corticosteroides como una consecuencia de la CRH y de la activación del eje HPA por la ciclo-oxigenasa dependiente de eicosanoides. Estimula la secreción de la hormona de crecimiento, inhibe la secreción de la hormona estimulante de tiroides y disminuye la concentración de lípidos en suero. Además se secreta durante el estrés y es controlada positivamente por las catecolaminas. La administración de interleucina-6 produce fiebre, anorexia y fatiga. Se han observado niveles elevados de interleucina-6 circulante en inflamaciones severas, infecciones y en traumatismos severos, asociados siempre con una inapropiada secreción de vasopresina. Los niveles circulantes de IL-6 también se encuentran elevados en la artritis reumatoide. Una sobreproducción de IL-6 puede contribuir a la producción de enfermedades durante el estrés crónico. La administración de IL-6 recombinante puede servir como estímulo para medir la integridad del eje HPA.

La IL-6 y sus receptores son sintetizados en células de todo el cuerpo, incluyendo el cerebro, el sistema endocrino (pituitaria, adrenales, ovarios y testículos) y en el sistema inmune. En el cerebro la IL-6 se sintetiza en las células del glial y en las neuronas. En las glándulas adrenales, la producción de IL-6 está estimulada por la IL-1 α y β , por la ACTH y por la angiotensina II, lo que sugiere que las glándulas adrenales, constituyen un punto de integración muy importante del sistema neuroinmunoendócrino (36)

Subpoblaciones de Leucocitos.

En diversos estudios se ha observado que el ejercicio (estresor físico), produce un estado llamado "leucocitosis del ejercicio". De acuerdo al tipo de ejercicio, su duración, intensidad y estado de salud de los sujetos estudiados, se presentan diversos patrones que son de consideración dentro de la subpoblación de leucocitos en sangre. La concentración de neutrófilos se incrementa durante el ejercicio y continúa elevada después de haberlo terminado. Durante el ejercicio, las células NK, células B y T son reclutadas en la sangre periférica y por esta razón la cuenta total de leucocitos se incrementa. Simultáneamente, la composición de células T se encuentra alterada con una disminución en la proporción CD4/CD8. Después de un ejercicio muy severo, los niveles de linfocitos en sangre, continúan disminuidos y la duración de esta supresión depende de la intensidad y duración del ejercicio realizado (39a).

Función de células NK.

Durante el estrés, la concentración absoluta y la fracción relativa entre células mononucleares en sangre periférica que expresan características de células NK (como moléculas de adhesión de células neurales (MACN), CD16 y CD56) se encuentra incrementada: simultáneamente la actividad de células NK detectada aumenta. Cuando se realiza ejercicio, se induce un aumento de la actividad de células NK, debida a la redistribución de células NK en sangre periférica, lo cual influye en el hallazgo de células NK en las pruebas citotóxicas. De este modo, en respuesta a una sola sesión de ejercicio, el aumento transitorio en la actividad de células NK es debido en gran parte a un cambio en la proporción de células NK en la población estudiada, más que un cambio en la actividad de células individuales. El incremento en la actividad es seguido por una supresión subsecuente en la actividad de células K. De nuevo, esta disminución transitoria en la actividad, se ha relacionado con cambios numéricos en las células NK, así como a una supresión causada por prostaglandinas a partir del elevado número de monocitos y neutrófilos activados.

Existen también datos que sugieren que solo después de un ejercicio intenso (80%VO₂ max), pero no cuando se hace ejercicio moderado (50%VO₂ max), la actividad de células NK en un estimado “por célula” se encuentra elevado después de recuperarse del ejercicio (VO max es una medida de habilidad aeróbica, que es utilizada en la valoración de salud física).

Durante el ejercicio, se encontró que la interleucina 2 (IL-2) intensificada por la actividad de células NK, se eleva significativamente más que el interferón α (IFN- α) intensificado también por la actividad de las células NK.

Con el fin de probar la hipótesis sugerida por Fitzgerald, de que el ejercicio moderado estimula al sistema inmune y que el ejercicio intenso causa una inmunodeficiencia, Twede y colaboradores, estudiaron al sistema inmune utilizando un modelo, en donde se realizaba un ejercicio de bicicleta durante una hora a 25%, 50%, y 75% de VO₂max. Encontraron que la actividad de células NK se incrementó en todas las intensidades, pero fue suprimida después del ejercicio más severo a 75% de VO₂max. Además, sólo esta intensidad de ejercicio produce una monocitosis pos-ejercicio (19a).

Producción de hormonas neuroendócrinas por células del timo y otros tejidos linfoides.

La síntesis de mediadores inmunes clásicos como son la IL-1, los receptores antagonistas de IL-1, así como la IL-6 y sus receptores en células del cerebro y en órganos endocrinos, como se ha citado hasta ahora, nos ofrece una idea bastante clara del concepto de regulación por retroalimentación que integra la respuesta adaptativa neuroendócrina-inmune al estrés. Inversamente este concepto esta fuertemente respaldado por la evidencia de que diversas hormonas neuroendócrinas y sus receptores se expresan en tejidos y células del sistema inmune.

A continuación se enlistan las hormonas expresadas en el timo (59):

Adrenocorticotropina (ACTH)

Vasopresina (AVP)

Hormona liberadora de corticotropina (CRH)

Deoxicorticosterona

Endorfinas

Encefalinas

Hormona de Crecimiento (GH)

Hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)

Hormona luteinizante (LH)

Neurofisina

Norepinefrina

Oxitocina

Pregnenolona

Prolactina

Somatostatina

Substancia P

Hormona estimulante de tirotrópina (TSH)

Péptido vasoactivo intestinal (VIP)

Un particular interés encierra la expresión de CRH, llave reguladora de la respuesta central al estrés, en una variedad de sitios periféricos como el timo, el bazo, la pituitaria anterior, las adrenales, ovarios, testículos, intestino, corazón y pulmón. En el timo y en el bazo, la CRH es sintetizada por células T.

El nivel de la CRH que se expresa en el timo y en el bazo es tan bajo como para ejercer efectos hormonales endocrinos en tejidos lejanos, pero parece ser suficiente para producir efectos locales de regulación parácrina y autocrina. La CRH es también sintetizada en la placenta humana en respuesta a los corticosteroides que circulan en el plasma en cantidades considerables. La CRH de placenta puede tener acciones endocrinas, parácrinas y autocrinas(56). La CRH, indistinguible de la CRH hipotalámica, también se secreta localmente en sitios de inflamación aguda y crónica, incluyendo líquidos sinoviales y tejidos de pacientes con artritis reumatoide. En estos sitios aparentemente funciona en forma parácrina /autocrina como mediador pro-inflamación, en contraste con los glucocorticoides y sus efectos anti-inflamatorios resultado de su acción en el eje HPA.

No es muy claro como el CRH periférico intensifica el proceso inflamatorio local, pero los receptores de CRH están presentes en macrófagos. La unión de CRH estimula la producción de AMPc y la secreción de IL-1, IL-6 y ACTH de los macrófagos para mediar la respuesta de fase aguda, intensifica la quimiotaxis, intensifica la producción de superóxido en respuesta a N-formil-metionil-leucil-fenialanina (F-Met-Leu-Phe) y estimula linfocitos, particularmente la proliferación de linfocitos B y la expresión de receptores para IL-2 (56).

También se han reportado efectos inhibitorios seguidos a una administración sistémica de CRH. Muchos de estos efectos están mediados en forma central por la acción de la CRH en el sistema nervioso simpático/cerebro/hipotálamo y son por lo tanto, indirectos. Estos efectos incluyen supresión de la función NK y una inhibición de la secreción de gamma-interferón. También se ha reportado una supresión en la producción de IL-1, IL-6 y anticuerpos por células mononucleares en sangre periférica. También se ha reportado que la CRH suprime la permeabilidad vascular (22).

Regulación neuroendócrina del timocito. Crecimiento y diferenciación.

El control del crecimiento y diferenciación del timocito de algún modo promueve el apropiado reconocimiento y neutralización de antígenos extraños perjudiciales, pero controla igualmente la autoreactividad que es crítica para la supervivencia del huésped. Como se ha discutido anteriormente, los mecanismos neurohormonales endocrinos, parácrinos y autocrinos se encuentran íntimamente involucrados en la regulación de los procesos de desarrollo de los linfocitos derivados del timo. A continuación se describen algunos de los mediadores neurohormonales mejor caracterizados.

Corticosteroides

Los corticosteroides tienen gran importancia en la regulación de casi todos los componentes que participan en la respuesta inmune e inflamatoria, incluyendo la diferenciación y crecimiento de los linfocitos. Los niveles plasmáticos de los corticosteroides adrenales normalmente se empiezan a incrementar dentro de los siguientes minutos después de la exposición a un agente estresante. La elevación de la concentración plasmática de corticosteroides evita una excesiva o descontrolada amplificación del proceso inflamatorio e inmune que podría causar un daño al mismo organismo, como ocurre en las enfermedades autoinmunes (59).

En otras palabras, si falla la producción de una adecuada concentración de corticosteroides se puede promover el desarrollo de enfermedades autoinmunes. De manera similar si falla la respuesta a los corticosteroides (resistencia) puede también incrementarse la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes.

La apoptosis o muerte de los linfocitos tímicos, ha sido reconocida cuando se administran corticosteroides en dosis farmacológicas. Durante muchos años, este fenómeno sólo se apreció en roedores y se pensaba que los linfocitos humanos eran resistentes (53). Nuevos estudios han refutado estas afirmaciones. Los linfocitos humanos (pero no en células T periféricas) han presentado apoptosis después de ser sometidos a corticosteroides. Así, las células T inmaduras al igual que en los roedores, son mucho más susceptibles que los linfocitos T maduros periféricos, de ser destruidos por inducción con corticosteroides. Por mucho tiempo se creyó también que la apoptosis era un fenómeno inducido sólo por dosis farmacológicas de corticosteroides. Sin embargo esto no es del todo cierto. La apoptosis de linfocitos puede ser estimulada por cualquier agente estresante capaz de incrementar los niveles de corticosteroides en plasma. La muerte por apoptosis de timocitos en el marco del estrés, es dependiente sobre los corticoides endógenos porque éstos son bloqueados por el RU486, un antagonista de los receptores corticosteroides. Estos resultados no son tan sorprendentes: se sabe desde hace muchos años que la adrenalectomía en adultos produce un marcado agrandamiento del timo (55). Estudios recientes han asociado a los corticosteroides con la selección de los antígenos específicos de linfocitos. Diversos modelos proponen que el futuro de los timocitos es seleccionado previamente para morir o sobrevivir, basado en la habilidad de sus receptores para asociarse con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)(59).

Los timocitos con una alta avidéz por los receptores de células T (TCRs) con antígenos propios/MHC son potencialmente perjudiciales y están predestinados a la muerte por apoptosis; las células con receptores de baja avidéz también mueren, presumiblemente sin oponerse a los efectos de los corticosteroides. Solo los timocitos con receptores de avidéz moderada sobreviven (53).

Como ya se mencionó anteriormente, el timo expresa múltiples hormonas neuroendócrinas incluyendo la CRH y la ACTH. La CRH estimula la secreción de ACTH, y la ACTH normalmente induce la producción de corticosteroides en las células corticoides adrenales. La síntesis de estos neuropéptidos en el timo es interesante en vista de la reciente evidencia de que las células epiteliales del timo contienen enzimas esteroideogénicas y sintetizan corticosteroides, particularmente durante el período fetal/neonatal.

De este modo, el timo puede en forma local sintetizar todas las hormonas que normalmente se producen por activación del eje endocrino HPA. La producción local de corticosteroides es fisiológicamente significativa porque a pesar del bloqueo de sus efectos con RU486 intensifica la eliminación específica mediada por TCR de los timocitos inmaduros; por ejemplo, la producción local de corticosteroides antagoniza con la muerte por apoptosis mediada por TCR (59).

De esta forma, la selección positiva y negativa de timocitos parece estar regulada por el mutuo antagonismo de TCR y la muerte por apoptosis inducida por corticosteroides.

Los efectos de los corticosteroides sobre el timocito dependen no sólo de su grado de maduración sino también de la naturaleza de las señales coestimuladoras. Los corticosteroides pueden también estimular o antagonizar la apoptosis de células T.

Los corticosteroides regulan también a los linfocitos T ayudadores tipo 1 (TH1) y tipo 2 (TH2) en su subsecuente desarrollo. Se conoce bien que los corticosteroides suprimen la producción de las citocinas TH1, de la interleucina 2 (IL-2) y del interferón gamma. Los corticosteroides parecen tener un efecto inhibitorio insignificante en la producción de citocinas TH2 así como de la interleucina 4 (IL-4). La IL-4 tiende a bloquear la apoptosis inducida por corticosteroides en células TH2 y promueve su supervivencia, mientras que la IL-2 bloquea la apoptosis inducida por corticosteroides en células TH1. Es interesante observar que los corticosteroides, también inducen la producción del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) en linfocitos activados. El TGF- β es un potente inhibidor de las funciones inmunes mediadas por TH1. En suma, el papel fisiológico de los corticosteroides es muy importante para la maduración y diferenciación de los linfocitos.

Estos efectos son dinámicos dado que la producción de corticosteroides fluctúa y su disponibilidad está limitada por proteínas de unión (CBG) y por factores locales tisulares. Todos estos factores contribuyen a los efectos heterogéneos de los corticosteroides dentro de la respuesta inmune e inflamatoria en general y de forma particular en la maduración y diferenciación de los linfocitos (57).

III. Adaptación al estrés y a la enfermedad

Para tratar de entender los mecanismos involucrados en los efectos del estrés agudo y crónico en la salud, deben de ser estudiadas múltiples disciplinas cercanas como la neurobiología, endocrinología, inmunología, etc., así como las interacciones que se producen entre ellas.

En esta sección se describirán diversos mecanismos que ilustran nuevos conocimientos, así como la diversidad de los procesos que deben ser estudiados.

Mecanismos del Comportamiento.

El estudio del comportamiento es fundamental para entender el impacto que tiene el estrés en la salud, no sólo porque el comportamiento está estrechamente ligado a las respuestas neurales y endócrinas, sino también porque tiene el principal papel en la conservación de la salud.

Los rasgos individuales de la personalidad son características importantes para aumentar o disminuir la vulnerabilidad a una experiencia de estrés, ya que estos rasgos actúan como un filtro hacia los eventos externos y determinan el grado en que una experiencia dada, pueda actuar como un agente estresante.

El comportamiento, resultado de procesar una experiencia fuertemente estresante, puede contribuir en menor o mayor grado a aumentar o disminuir el riesgo de que se presente un daño o la enfermedad misma (6).

Neuroquímica.

Un factor que se encuentra detrás de la respuesta de comportamiento de un individuo hacia un evento interno o externo, son los cambios neuroquímicos que presenta el individuo. Estos cambios pueden predisponer el modo en el que el sistema nervioso interpreta o responde a un desafío determinado. Por ejemplo, los niveles plasmáticos bajos de serotonina han sido asociados con la hostilidad, la ingestión elevada de alcohol y el comportamiento violento, incluyendo el suicidio (7)

Estudios en animales de laboratorio demuestran que los niveles de serotonina en cerebro son bajos en animales que se muestran agresivos y más altos en aquellos animales que presentan conductas dóciles.

Además, se ha observado que los niveles bajos de serotonina desinhiben la actividad simpática, reducen la actividad parasimpática y conducen a un incremento en la presión sanguínea que acompaña a respuestas de enojo y hostiles(6).

El exceso de reactividad simpática incrementa la vulnerabilidad a consecuencias adversas como puede ser un infarto al miocardio o ataques asmáticos.

La carga alostática involucra un desbalance endocrino.

El estrés crónico puede tener efectos a largo plazo en la susceptibilidad hacia una enfermedad, que puede ser el resultado de un desbalance endocrino.

Cuando se produce una elevación sostenida de cortisol, debida a una dieta prolongada o a estrés, el incremento en la secreción de insulina contrarresta la disminución de la sensibilidad a la insulina circulante causada por la elevada concentración de cortisol.

Mientras esto permanece estable se desarrolla la carga alostática, se produce un balance y el organismo se encuentra aparentemente normal, en el corto periodo en el que el agente estresante ha producido el aumento de cortisol. En el periodo más largo en el que se produce elevación tanto de cortisol como de insulina, se favorece la hiperlipidemia y se acelera la aterogénesis (61)

Por ejemplo, en monos de laboratorio se ha observado que una situación de estrés incrementa el riesgo de aterosclerosis si llevan una dieta aterogénica moderada. Bajo las mismas condiciones se puede precipitar o exacerbar la diabetes (61).

La carga alostática es fundamental para el daño neuronal.

El cerebro tiene una capacidad limitada para autorepararse después de sufrir un daño, y estando comprometido, disminuye su función afectando también al sistema endocrino y al resto del organismo.

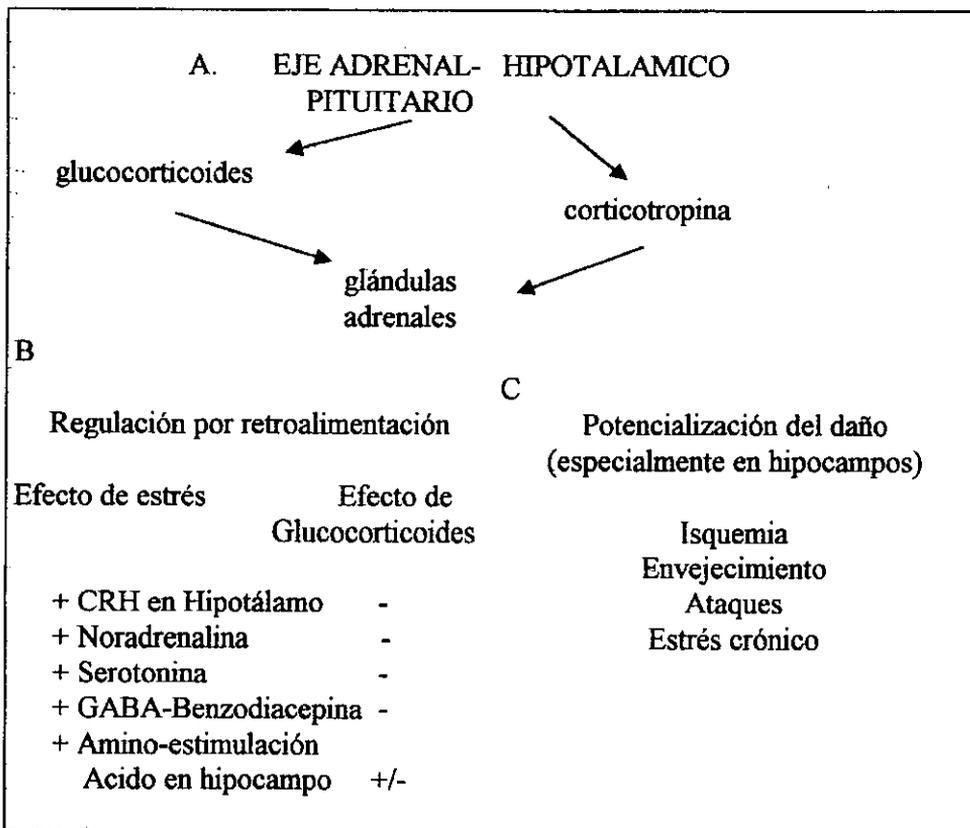


Figura No 5

Los esteroides adrenales tienen un papel paradójico tanto en proteger al organismo en sus respuestas hacia el estresor, como en exacerbar el daño ante circunstancias extremas. A. El eje adrenal-hipotalámico-pituitario responde a los retos ambientales mediante la secreción en secuencia de las siguientes hormonas: hormona liberadora de corticotropina, corticotropina y cortisol. B. Una acción de retroalimentación del cortisol en el sistema nervioso contrarresta los mecanismos cerebrales que son activados por agentes estresantes ambientales, en la misma forma que el cortisol contraataca la respuesta inflamatoria. C. Paradójicamente, el cortisol también exacerba el daño producido por la isquemia y el ataque, así como también parece estar involucrado en el desgaste que sufre el cerebro asociado al estrés (especialmente al estrés social) y al envejecimiento.

Como se observa en la figura anterior, la secreción de esteroides adrenales está implicada en la adaptación al estrés, en la regulación por retroalimentación y de alguna manera protege al cerebro ante su propia respuesta primaria neuroquímica contra los retos ambientales.

Paradójicamente, los esteroides adrenales participan en los efectos dañinos causados en el cerebro por las largas exposiciones a diversos retos ambientales, especialmente en el hipocampo. Esto ha sido demostrado en estudios realizados en ratas y monos de laboratorio sometidos a envejecimiento y estrés social crónico y constituye un ejemplo más de carga alostática (6). De este modo aumenta la evidencia de que el sistema nervioso se encuentra sujeto a desgaste como resultado de ser sometido a experiencias de estrés.

El daño y la destrucción en las neuronas pueden perjudicar la función cerebral y comprometer los mecanismos de control fisiológicos. La secreción de glucocorticoides junto con la actividad neuronal parecen ser los responsables de este desgaste de la estructura neural y aunque los mecanismos celulares se desconocen, se piensa que pueden ser similares a aquellos que están involucrados en el daño isquémico que se produce después de un ataque cardíaco.

Las consecuencias funcionales de tal daño incluyen una desregulación del eje HPA, resultando en daño al hipocampo(6).

IV. Enfermedades asociadas al estrés

La evidencia de que el estrés afecte la salud incluye un análisis de correlación entre el estrés y la patología de algunos sistemas como el autónomo, cardiovascular, gastrointestinal e inmunológico. Para cada tipo de ejemplo, existe una evidencia de que el estrés agudo o crónico contribuye en forma importante, como un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad.

Diabetes

A pesar de la que la diabetes se considera como una enfermedad heterogénea, existen evidencias de que el estrés constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, tanto en humanos como en animales de experimentación.

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente. Si la hiperglucemia después del ayuno es el criterio diagnóstico, su incidencia oscila entre el 1 y el 2 % entre la población general. Esta enfermedad se caracteriza por anomalías metabólicas y complicaciones a largo plazo que afectan a los ojos, riñones, sistema nervioso y vasos sanguíneos (5).

Clasificación de la diabetes

A Primaria

1. Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID, de tipo 1).
2. Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID, de tipo 2).
 - a. DMNID sin obesidad (¿DMID de tipo 1 en evolución?)
 - b. DMNID con obesidad.
 - c. Diabetes juvenil de comienzo en la madurez (DJJM).

B Secundaria

1. Enfermedades pancreáticas
 2. Alteraciones hormonales
 3. Inducida por fármacos y sustancias químicas
 4. Anomalías de los receptores de insulina
 5. Síndromes genéticos
 6. Otros.
-

Un estilo de vida cargado de estrés no causa necesariamente diabetes, pero puede producir alteraciones que en ciertas personas pueden predisponerlas a la enfermedad.

En personas con diabetes tipo I, el sistema inmune al no diferenciar lo propio de lo extraño, destruye a las células beta del páncreas. Este proceso puede llevar meses o años antes de que se pierdan suficientes células para que la diabetes se produzca. Durante este período, el número de células beta empieza a decaer, hasta que las personas pierden la habilidad de producir cantidades suficientes de insulina (25).

El estrés incrementa la necesidad de insulina. En una persona que está por desarrollar la diabetes tipo 1, se produce menos insulina.

Las hormonas liberadas durante el estrés producen un aumento en la resistencia a la insulina, con ascenso de la glucemia y disminución del consumo periférico de glucosa; aparece una diabetes pasajera o permanente y la secreción de insulina crece inicialmente para luego disminuir o casi desaparecer; de ahí en adelante empiezan a aparecer los síntomas de diabetes: se incrementa el catabolismo graso (hiperlipemia, hígado graso, cetogénesis) y es acentuado el aumento en la producción de cuerpos cetónicos (asociado a hormonas corticales).

El estrés puede también afectar en la diabetes tipo 2. En personas con esta enfermedad, el cuerpo puede detener la respuesta normal a la insulina. Si esto sucede, la habilidad del páncreas para producir suficiente insulina falla. En una persona que se encuentre cercana a la aparición de los síntomas, la demanda adicional por estrés en el cuerpo puede acelerar la aparición de los primeros signos (39).

En personas que tienen diabetes, el estrés puede alterar los niveles de glucosa. Este proceso se puede presentar en dos sentidos:

- Primero, personas bajo estrés pueden no cuidar su salud. Pueden aumentar su consumo de alcohol o bien disminuir su ejercicio. Pueden olvidar o no tener tiempo, para revisar sus niveles de glucosa o planear su régimen dietético.
- Segundo, las hormonas producidas durante el estrés pueden alterar los niveles de glucosa en forma directa.

Diversos científicos han estudiado los efectos del estrés en los niveles de glucosa tanto en animales como en humanos. Los ratones diabéticos bajo estrés físico o mental presentan niveles elevados de glucosa (38).

El efecto en las personas con diabetes tipo 1 es más variable. Algunas personas bajo estrés mental presentan niveles de glucosa elevados, mientras otras personas presentan bajas en los mismos. En personas con diabetes tipo 2 sometidas a estrés mental, se observa un incremento en sus niveles de glucosa. En el estrés físico como lesiones o enfermedades, se observa aumento en el nivel de glucosa en sangre en ambos tipos de diabetes (25).

Para algunas personas con diabetes, el aprender a controlar el estrés con terapias de relajación parece beneficiarles mucho. Esto beneficia mucho más a los pacientes con diabetes tipo 2 que a las personas con diabetes tipo 1. La diferencia tiene sentido, ya que el estrés bloquea en el cuerpo la liberación de insulina, así en los individuos con diabetes tipo 2, el relajamiento disminuye el estrés normalizando así los niveles de insulina, mientras que en los pacientes con diabetes tipo 1 al no producir insulina, la reducción del estrés no causa ningún efecto.

Algunos pacientes con diabetes tipo 2, son más sensibles a las hormonas producidas durante el estrés; con la relajación se puede ayudar a disminuir esta sensibilidad (38).

Un factor que influye en la forma en que una persona diabética reacciona ante el estrés es la personalidad. Personas con personalidad tipo "A" presentan niveles más altos de glucosa cuando se encuentran bajo estrés (personas tipo "A", son aquellas que tienden a ser hostiles y agresivas).

Del mismo modo, personas con personalidad tipo "B" pueden presentar decrementos en sus niveles de glucosa (personas tipo "B" son más accesibles y tranquilas con respecto al tipo "A") (39).

La personalidad y el aprender a manejar el estrés, son dos factores primordiales para que un paciente diabético lleve un buen nivel de vida durante el desarrollo de la enfermedad.

Desórdenes Gastrointestinales

La ulceración del tracto gastrointestinal inducida por el estrés ha sido ampliamente estudiada en animales de experimentación y está reconocida en los humanos. La colitis ulcerativa, es una enfermedad que se caracteriza por sintomatología que aparece y desaparece de acuerdo al estado optimista o pesimista del paciente ante la vida cotidiana (31).

Se describirán a continuación los principales desórdenes gastrointestinales asociados a estrés.

Úlcera Péptica.

El término úlcera péptica se utiliza para definir un grupo de enfermedades ulcerosas de los tramos altos del aparato gastrointestinal, particularmente la porción proximal del duodeno y el estómago, que tienen en común la participación de ácido y pepsina en su patogenia. Sus formas más importantes son la úlcera duodenal y la úlcera gástrica, ambas enfermedades crónicas. Así mismo se ha utilizado el término de referencia a úlceras gástricas o duodenales asociadas a estrés.

Fisiología gástrica.

El desarrollo de la úlcera o la resistencia a la ulceración depende de un equilibrio entre los factores agresivos (incluyendo la secreción de ácido y pepsina por el estómago) y los factores que constituyen la defensa o resistencia a la mucosa. La úlcera péptica se debe a la superación de esta resistencia mucosa por la agresión del ácido y la pepsina.

La mucosa gástrica posee una extraordinaria capacidad para secretar ácido. Las células parietales (células oxínticas) intercaladas en las glándulas mucosas del cuerpo y fondo gástrico, secretan ácido clorhídrico mediante un proceso en el que interviene la fosforilación oxidativa (27).

Son múltiples los factores químicos, nerviosos y hormonales que participan en la regulación de la secreción de ácido gástrico. La secreción ácida es estimulada por la gastrina y por las fibras colinérgicas basales postganglionares a través de los receptores muscarínicos de las células parietales. Los efectos de la gastrina y de la estimulación vagal sobre la secreción ácida gástrica están íntimamente relacionados.

La estimulación vagal aumenta la secreción de ácido mediante la estimulación colinérgica de la secreción de las células parietales, favoreciendo la liberación de la gastrina hacia la circulación y disminuyendo el umbral de respuesta de células parietales a las concentraciones circulantes de gastrina.

La mucosa contiene grandes cantidades de histamina. La histamina está en los gránulos citoplasmático de los mastocitos, que son de localización no epitelial (intersticial) y en células similares a las enterocromafines (SEC), que son células endócrinas epiteliales distribuidas de una en una en las glándulas oxínticas.

La histamina desempeña un papel importante en la estimulación de la secreción ácida del estómago, actúa en combinación con la gastrina y la actividad colinérgica sobre las células parietales, pero aún es dudoso hasta que punto la histamina podría ser la molécula efectora final común en la estimulación de las células parietales.

Las membranas basolaterales de las células parietales contienen receptores para la histamina, la gastrina y la acetilcolina, que estimulan la secreción ácida, y para la somatostatina y las prostaglandinas que la inhiben (24).

El principal estímulo fisiológico de la secreción ácida es la ingestión de alimentos. La regulación de la secreción ácida del estómago se ha dividido en tres fases: cefálica, gástrica e intestinal. La fase cefálica representa la respuesta secretora ácida del estómago a la visión, olor, gusto y anticipación de la comida. La fase gástrica está inducida por alimentos en el estómago. La fase intestinal se debe a la entrada o presencia de alimento en la luz del intestino delgado (27).

La fase cefálica, en la que intervienen componentes corticales e hipotalámicos, está mediada fundamentalmente por la activación vagal, la cual aumenta la secreción ácida del estómago, estimulando sobre todo a las células parietales y en menor medida, favoreciendo la secreción de gastrina.

La fase gástrica es consecuencia de la estimulación de los receptores químicos y mecánicos de la pared gástrica por el contenido de la luz.

La secreción gástrica ácida interdigestiva o basal puede ser considerada como la cuarta fase de la secreción de ácido. Esta fase no está relacionada con la alimentación, alcanza su máximo alrededor de la media noche y su punto más bajo hacia las siete de la mañana, siendo probablemente las vías nerviosas las más importantes en su regulación.

Varios mecanismos pueden producir inhibición de la secreción ácida.

Dicha secreción puede ser inhibida por la presencia misma de ácido en el estómago o el duodeno, por hiperglucemia o por líquidos hipertónicos o grasas en el duodeno.

La reducción del pH intragástrico a 3.0 produce una inhibición parcial de la liberación de gastrina; mayores reducciones del pH a 1.5 o menos bloquean por completo la liberación de gastrina en respuesta a casi todos los estímulos (24). La somatostatina inhibe la liberación de gastrina por sus efectos parácrinos sobre las células productoras de gastrina.

No se conoce por completo el mecanismo por el que el estómago y el duodeno normales resisten los efectos corrosivos del ácido y la pepsina. Sin embargo, se han identificado varios factores que contribuyen en la defensa de la mucosa.

El moco gástrico juega un papel importante en dicha defensa y en la prevención de la úlcera péptica. Es secretado por las células mucosas del epitelio de la mucosa gástrica y por las glándulas gástricas.

El moco gástrico está presente en dos fases: en el jugo gástrico en una fase soluble y como una capa gelatinosa de moco insoluble, aproximadamente de 0.2 mm de espesor que cubre la superficie mucosa del estómago.

Los iones bicarbonato, secretados por las células epiteliales gástricas no parietales, penetran en el gel del moco, contribuyendo al desarrollo de un microambiente en el gel con un gradiente de iones hidrógeno importante entre la cara del gel que se enfrenta a la luz gástrica (pH de 1 a 2) y la zona de contacto con las células de la mucosa gástrica (pH 6 a 7). Como en una capa de agua no agitada, el gel de moco presenta una difusión de iones hidrógeno hacia la superficie de la mucosa gástrica, permitiendo el amortiguamiento del bicarbonato dentro del gel (27).

La secreción gástrica del bicarbonato se estimula por el calcio, ciertas prostaglandinas de la serie E y F, agentes colinérgicos y el dibutiril guanosin monofosfato cíclico se inhibe por la aspirina, por la acetazolamida, los agentes alfa-adrenérgicos y por el etanol.

Las prostaglandinas son abundantes en la mucosa gástrica. Las prostaglandinas endógenas desempeñan un papel importante en la defensa de la mucosa. Estimulan la secreción de moco gástrico y de bicarbonato por la mucosa gástrica y duodenal, lo que amortigua a un gran porcentaje del ácido secretado. Participan también en el mantenimiento del flujo sanguíneo de la mucosa y en la integridad de la barrera mucosa del estómago. Las prostaglandinas promueven la renovación de las células epiteliales en respuesta a la lesión de la mucosa (27).

La mucosa gástrica se expone continuamente a diversos factores agresivos como el estrés, fármacos como la aspirina que propician las ulceraciones, bacterias gastrotóxicas, particularmente *Helicobacter pylori* y muchos otros irritantes tanto exógenos como endógenos. Desde 1983 en que se reportó por primera vez la presencia de *H.pylori* se ha tratado de establecer una relación entre los factores que predisponen a la infección por esta bacteria y el estrés. Es claro hasta ahora que *H.pylori* posee un grupo bien definido de factores de virulencia que le permiten: 1) colonizar la mucosa gástrica (ureasa, flagelos, adhesinas) 2) evadir la defensa del huésped (catalasa, superóxido dismutasa, y poca reacción a los lipopolisacáridos) y 3) dañar a los tejidos del huésped (proteasas, vacuolización de citotoxinas, inducción de citocinas). Estos factores permiten que *H.pylori* persista en el huésped, estableciendo una infección crónica. Existen estudios en los que se han encontrado concentraciones séricas elevadas de inmunoglobulina A anti-*H. pylori*, como un importante factor de pronóstico en la gastritis por estrés, independiente de otros factores de riesgo (40).

Úlcera duodenal.

La úlcera duodenal es una enfermedad típicamente crónica y recidivante. Las úlceras son habitualmente profundas y muy marcadas; su tamaño es en general, inferior a 1 cm y rara vez llegan a ser muy grandes (3 a 6 cm). Se producen en el 6 al 15% de la población general (24).

Se conoce mucho de los factores que contribuyen al desarrollo de la úlcera duodenal, pero no se conocen por completo todos los aspectos de su patogenia. Es claro que la secreción ácida del estómago es necesaria para que aparezca, pero no se han definido los factores que hacen a la persona secretora de ácido susceptible a la ulceración duodenal (34).

Se han encontrado asociaciones entre el consumo de tabaco en forma de cigarrillo y un aumento en la frecuencia de la úlcera duodenal, una disminución de la respuesta al tratamiento y un aumento de la mortalidad por úlcera duodenal.

También se ha observado que la incidencia de úlcera duodenal aumenta en los pacientes con insuficiencia renal crónica, cirrosis alcohólica, trasplante renal, hiperparatiroidismo, mastocitosis sistémica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los factores psicológicos son muy importantes en la patogenia de la úlcera duodenal. Al contrario de lo que se pensaba antes, no existe una personalidad única característica de esta enfermedad. Sin embargo, la ansiedad y el estrés psíquico de carácter crónico son factores que exacerban la actividad de la úlcera. Existen algunas pruebas de que los pacientes con úlcera duodenal afrontan el estrés de una forma más negativa que las personas no ulcerosas. No se han identificado diferencias en la frecuencia de úlcera duodenal entre distintos niveles socioeconómicos o grupos profesionales (31).

Colitis Ulcerosa

La colitis ulcerosa queda clasificada dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Su etiología es aún desconocida, aunque sus características nos sugieren diversos factores de origen. Entre ellos se encuentran factores familiares o genéticos, infecciosos, inmunológicos y psicológicos.

La enfermedad inflamatoria intestinal es más frecuente en la raza blanca, no se ha podido aislar un agente etiológico infeccioso exacto, aunque se tienen informes sobre aislamientos de variantes de pared celular de *Pseudomonas* o de agentes transmisibles que producían un efecto citopático en los cultivos de tejidos (27).

Las anomalías asociadas de la inmunidad celular consisten en anergia cutánea, disminución de las respuestas a varios estímulos mitógenos y reducción del número de células T periféricas (30).

Las características psicológicas se observan cuando esta enfermedad se presenta inicialmente o muestra un brote asociado a tensiones psicológicas importantes, como la pérdida de un miembro de la familia. Se ha sugerido que los pacientes con EII tienen una personalidad característica que los hace susceptibles a las tensiones emocionales que, a su vez, desencadenan o exacerban sus síntomas. Aunque son pocos los datos que relacionan directamente las tensiones emocionales con la etiología de causa desconocida de la enfermedad inflamatoria intestinal, es claro que un proceso crónico de etiología desconocida que afecta a las personas al principio de sus vidas produce a menudo sentimientos de angustia, ansiedad y cierto grado de depresión.

Estas reacciones son factores de indudable importancia que modifican la evolución de estas enfermedades y su respuesta al tratamiento.

Los principales síntomas de la colitis ulcerosa son diarreas sanguinolentas y dolor abdominal, a menudo con fiebre y pérdida de peso en los casos más graves. Las manifestaciones extracolónicas consisten en artritis, alteraciones cutáneas o signos de hepatopatía. Los hallazgos analíticos son inespecíficos y suelen reflejar el grado de intensidad de la pérdida de sangre y de la inflamación. Puede presentarse anemia como consecuencia de la enfermedad crónica y de la deficiencia de hierro por la pérdida crónica de sangre. En los enfermos graves y febriles se encuentra una leucocitosis con desviación a la izquierda y elevación de la velocidad de sedimentación. Las alteraciones electrolíticas, sobre todo la hipopotasemia, son proporcionales al grado de diarrea. La hipoalbuminemia es frecuente en casos de afectación amplia y obedece a la pérdida de proteínas a través de la mucosa ulcerada.

Una elevación de la fosfatasa alcalina puede indicar la existencia de una enfermedad hepatobiliar asociada.

Los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la colitis ulcerosa son los anti-inflamatorios, la sulfasalacina (azulfidine) y los corticoides suprarrenales (40).

Los elementos de confianza y mutua comprensión combinados con la compasión y experiencia del médico son esenciales en el tratamiento de cualquier enfermedad crónica y especialmente importante en los tratamientos a largo plazo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. A menudo se trata de jóvenes inteligentes que suelen estar resentidos porque la enfermedad les afecta durante sus años más productivos. Mediante la enérgica participación del médico, muchos pacientes pueden mantener sus vidas razonablemente estables y productivas. En los pacientes con afectaciones crónicas, sobre todo en niños, adolescentes y en ancianos en las que son frecuentes las graves reacciones depresivas, puede ser necesaria una atención psiquiátrica más formal. Ello es especialmente cierto cuando se debe recomendar la colectomía y para los ajustes emocionales que han de efectuarse después de la misma (38)

Infarto al Miocardio

Como se analizó anteriormente, el infarto al miocardio es el mejor ejemplo de una crisis aguda en la salud que es precipitada por agentes estresantes físicos o psicológicos que conllevan antecedentes de largos periodos. En forma particular se evidencia cómo el estrés acelera la aterosclerosis(17). Las interacciones que se dan entre dieta y estrés llevan a una carga alostática que provoca un desbalance endocrino que a su vez altera el metabolismo y la distribución de grasa en el organismo, incrementando el riesgo de aterosclerosis.

En años pasados algunas evidencias sugerían indirectamente un vínculo entre el estrés mental y la enfermedad coronaria. Recientes investigaciones realizadas en pacientes con enfermedad coronaria han confirmado que el estrés mental es un potente gatillo que desencadena isquemia del miocardio tanto en estudios realizados en el laboratorio como en la vida diaria (21). Los efectos patofisiológicos del estrés mental parecen producir alteraciones en las vías tanto de demanda como de suministro de oxígeno al miocardio. Las emociones negativas intensas, como puede ser la hostilidad están asociadas directamente con la isquemia. Por lo tanto el reconocer estos factores puede ayudar a identificar subgrupos de pacientes que podrían ser considerados como de alto riesgo. Estudios preliminares que evalúan la terapia farmacológica, sugieren que la terapia tradicional anti-isquemia, con beta-bloqueadores y vasodilatadores, puede ayudar a reducir la isquemia disparada por el estrés mental en aquellos pacientes que sufren de enfermedad coronaria. La utilización de psicoterapia también puede ser de ayuda para prevenir este tipo de problemas en los pacientes (20).

Cáncer, Enfermedades Vírales y Autoinmunidad

Cáncer

Frecuentemente se utilizan de forma indistinta los términos de cáncer, neoplasia y tumor. La enfermedad que denominamos cáncer se define por cuatro características que describen la forma en que las células cancerosas actúan de un modo distinto a las células normales de las que proceden (16).

1. *Clonalidad*. El cáncer se origina de una única célula progenitora que prolifera y da lugar a un clon de células malignas.
2. *Autonomía*. El crecimiento no es regulado de forma adecuada por las influencias bioquímicas y físicas normales del ambiente.
3. *Anaplasia*. Existe una ausencia de diferenciación celular normal y coordinada.
4. *Metástasis*. Las células cancerosas tienen la capacidad de crecer y diseminarse a otras partes del cuerpo.

Estas propiedades pueden ser expresadas por las células normales no malignas durante épocas determinadas, por ejemplo durante la embriogénesis y en la cicatrización de heridas; sin embargo, en las células cancerosas, estas características tienen un grado inapropiado o excesivo (33).

Los tumores benignos son clonales y tienen un cierto grado de autonomía, pero permanecen diferenciados y no producen metástasis. Cuando las células normales se convierten en células malignas y presentan estas características, dicho fenómeno se conoce como transformación maligna.

Los patrones de la incidencia del cáncer varían con el sexo, la raza y la localización geográfica. Los rasgos hereditarios y las variaciones en los ambientes internos de las células, explican algunas diferencias en la incidencia del cáncer. Los factores ambientales que se han relacionado con el aumento en la incidencia del cáncer se pueden encuadrar en tres amplias categorías: radiación, productos químicos, virus y la dieta.

La presencia de una lesión maligna puede no causar por sí misma sintomatología en un paciente con cáncer. Los tumores pueden producir sintomatología clínica por tres mecanismos: por efectos directos debidos a la invasión o compresión de tejidos normales; por liberación de citocinas, hormonas u otras sustancias biológicamente activas hacia el ambiente local y sistémico y por efectos psicológicos secundarios sobre el paciente.

Cada uno de estos factores puede contribuir considerablemente al grado de enfermedad que percibe el paciente (6).

Alteraciones producidas por los procesos malignos:

Efecto de masa

- A. Destrucción por infiltración o invasión
- B. Obstrucción de vasos sanguíneos, tubos y conductos
- C. Rotura de vasos sanguíneos

Efectos remotos

- A. Producción ectópica de hormonas
- B. Neuropatías y alteraciones del SNC
- C. Alteraciones dermatológicas
- D. Trastorno metabólico
 - 1. Anorexia, pérdida de peso
 - 2. Fiebre
 - 3. Inflamación crónica
- E. Trastornos hematológicos
- F. Inmunosupresión
- G. Trastornos colagenovasculares

Efectos psicosociales

- A. Pérdida de control
- B. Aceptación de la muerte
- C. Miedo al dolor y a la mutilación
- D. Sensación de separación y soledad

El diagnóstico del cáncer plantea de forma inmediata una serie de cuestiones y temores en la mente del paciente y de sus familiares. De los diferentes problemas psicosociales que presentan los pacientes, existen dos que son especialmente difíciles de abordar: la sensación de impotencia y desamparo y la pérdida de control. Esta última implica una pérdida de control económico y una pérdida del control personal sobre la actividad de uno mismo y de su futuro.

La pregunta obligada en este momento sería ¿desempeña algún papel la actitud psicológica del paciente en la causa o el tratamiento de la enfermedad neoplásica? La pregunta resulta ser muy compleja y sus posibles respuestas muy controvertidas. Existen datos de que las tensiones vitales pueden predisponer a la aparición de enfermedades sistémicas debido a la ansiedad, depresión o estrés. Diversas teorías señalan que la tensión o el estrés provocan una disminución en la función inmunitaria adecuada. Aunque esta explicación de la patogénia del cáncer no ha sido avalada totalmente por estudios clínicos realizados al respecto, está siendo aceptada (50).

También se ha comprobado que la corrección de las dificultades emocionales y el desarrollo de actitudes positivas pueden ayudar a prolongar la supervivencia de los pacientes con neoplasia extensa.

Enfermedades Autoinmunes

Artritis Reumatoide.

La posibilidad de que la artritis reumatoide (AR) fuera un estado de insuficiencia de corticosteroides se sugirió hace más de 40 años, al descubrir los efectos anti-inflamatorios que producía la cortisona en la enfermedad. Esta hipótesis ni se confirmó ni se refutó durante muchos años. Si bien los niveles de corticosteroides en plasma se correlacionan inversamente con la severidad de la inflamación, los pacientes con artritis reumatoide leve tienen niveles de corticosteroides más bajos que los individuos normales, o de pacientes con osteoartritis u osteomielitis.

Por otro lado, los pacientes con artritis reumatoide que sufren cirugía presentan una profunda y franca secreción de cortisol, a pesar de los altos niveles de IL-1 y IL-6 que se encuentran en su plasma (59).

Los pacientes que toman bajas dosis de corticosteroides muestran rangos elevados séricos de los mismos, que disminuyen los niveles de ACTH. Aquellos casos en los cuales se produce una falla en la supresión de la ACTH durante el tratamiento esteroideo, sugieren que a pesar del suplemento de corticosteroides, la producción endógena de los mismos es inadecuada para inhibir el proceso destructivo inflamatorio de los tejidos.

A medida que la enfermedad progresa los niveles de cortisol disminuyen significativamente, particularmente en el contexto de cuando la enfermedad se agudiza.

Algunos pacientes con AR también muestran una evidencia de franca resistencia a los corticosteroides y tienen niveles anormales bajos de receptores para corticoides en células mononucleares de sangre periférica. También pueden tener aumento en la densidad y función de sus receptores β -adrenérgicos en sus células mononucleares de sangre periférica, sugiriendo una reducción en las funciones del sistema nervioso simpático, el cual es uno de los principales componentes del sistema de respuesta al estrés. Estas anomalías pueden promover la destrucción inmune crónica de las articulaciones (59).

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

La fuerte predominancia del LES en mujeres (9:1 mujer-hombre), sugiere fuertemente el papel que juegan las hormonas sexuales en la enfermedad. Numerosos trabajos han sugerido un desequilibrio entre los niveles de andrógenos y estrógenos en el plasma de pacientes con lupus. Este desequilibrio puede ser secundario al incremento en la actividad de aromataasa, la cual convierte los precursores de esteroides a estrógenos. La actividad de la aromataasa en varios tejidos se correlaciona directamente con los niveles de estrógenos y varía inversamente con la actividad de la enfermedad. Los pacientes varones con LES tienen una prevalencia muy alta de hipoandrogenismo comparado con los controles. De este modo, como en el lupus murino, es probable que las proporciones alteradas de estrógenos y andrógenos promuevan la autoinmunidad mediada por complejos inmunes. Los niveles bajos de testosterona facilitan el desarrollo de la función inmune humoral. Los estrógenos pueden facilitar el desarrollo de autoinmunidad, en parte por estimular la producción de prolactina la cual a su vez aumenta la función inmune. La hiperprolactinemia es común en pacientes con lupus.

Los niveles de estrógenos y prolactina se incrementan marcadamente durante el embarazo y pueden estar involucrados en exacerbar el fenómeno de autoinmunidad mediado por complejos inmunes en el lupus, ocasionando, por ejemplo, glomerulonefritis (59).

Embarazo y función inmune

Como se mencionó al principio de esta sección, la artritis reumatoide típicamente remite durante el embarazo y se enciende o se desarrolla durante el periodo pos-parto, mientras que en el LES, particularmente la glomerulonefritis se desarrolla durante el embarazo.

Se conoce desde hace mucho tiempo que el embarazo produce supresión de la función inmune mediada por células y preserva o intensifica la inmunidad humoral (6). En ratones, estos cambios están asociados con una fuerte depleción de linfocitos CD4+, CD8+, una reducción de precursores de linfocitos B en médula ósea y un marcado cambio en la producción de citocinas. Al principio del embarazo se observa un incremento en varias citocinas, pero conforme el embarazo progresa, las citocinas TH1, el interferón gamma y la IL-2 declinan, mientras que citocinas TH2, y en particular la IL-4 se incrementan. Este cambio parece ser el que permite que la unidad feto-placenta no sea rechazada por un ataque inmune de la madre. La supresión del interferón gamma parece ser esencial para la supervivencia del feto, ya que puede actuar como un fuerte abortivo (59).

Estos cambios inmunes se producen en paralelo con un marcado incremento de los niveles de corticosteroides en plasma, así como también de incrementos de estrógeno y progesterona. Estos últimos incrementos son críticos ya que se bloquean sus efectos con el RU486, un receptor antagonista de corticosteroides y progesterona, precipitando un aborto rápido (59).

Como ya se revisó en capítulos anteriores, los corticosteroides y los estrógenos suprimen la función inmune mediada por células e intensifican la humoral. Ambas hormonas inducen apoptosis en timocitos. Los corticosteroides también actúan como potentes inhibidores del interferón gamma producido por células T. Este complejo hormonal común en el embarazo, es probablemente el responsable de suprimir la actividad en enfermedades dependientes de procesos inmunes mediados por células, como en la artritis reumatoide, y de agravar las enfermedades que dependen de procesos inmunes humorales, como son la glomerulonefritis por lupus.

El pospartum es considerado como un cambio hormonal con cambios muy abruptos. Los corticosteroides, los estrógenos y la progesterona disminuyen a niveles subnormales, y esto significa que la función inmune mediada por células, se recupera en forma inmediata. El déficit de las hormonas que inhiben la función inmune mediada por células, aparentemente permite que enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide se desarrollen o se exacerben.

El aumento en la producción de prolactina durante este período, ha sido observado por algunos investigadores como un componente importante para el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Datos muy recientes indican que la artritis reumatoide se desarrolla en el pospartum, particularmente cuando la madre amamanta (59).

El período de lactancia está asociado con una marcada elevación de la secreción de prolactina y una supresión de la función del eje HPA (59).

Tabla No. 1 Anormalidades neuroendócrinas que facilitan el desarrollo de autoinmunidad y de enfermedades autoinmunes.

Producción insuficiente de corticosteroides o disponibilidad de promotores; autoinmunidad dependientes de TH1.

Resistencia a la acción de corticosteroides; intensificación de autoinmunidad dependiente de TH1.

Insuficiencia de testosterona o de dehidroepiandrosterona; autoinmunidad dependiente tanto de TH1 como TH2.

Producción excesiva de estrógenos o elevación de la proporción estrógeno/andrógeno; autoinmunidad dependiente de TH2.

Altos niveles de prolactina; estimulan procesos autoinmunes dependiente de TH2 y probablemente de TH1.

V. Parámetros para la valoración del estrés en el laboratorio clínico

Se ha revisado hasta aquí como diversos factores de estrés tanto psicológicos como ambientales tienen un papel clave en la etiología y exacerbación de diversos padecimientos. En los últimos años se han tratado de aplicar a este campo una gran variedad de estudios de laboratorio con el fin de valorar el impacto que produce el estrés en los distintos sistemas que componen nuestro organismo. Es importante destacar que las pruebas de laboratorio que existen en la actualidad pueden aplicarse al diagnóstico y sobre todo a la prevención de enfermedades ligadas al estrés.

Función inmune.

Algunos de estos estudios han tratado de correlacionar los tipos de estrés y la función inmune con base a ciertos parámetros inmunológicos. En muchos estudios se han colectado muestras de sangre de voluntarios antes y después de ser sometidos a una determinada situación de estrés. En general estos estudios han mostrado cambios en la función inmunológica asociados al estrés. Citando a algunos de ellos, encontramos una disminución en la actividad de linfocitos natural killer (NK), así como disminución en la respuesta de linfocitos a mitógenos como la fitohemaglutinina (PHA) y la concanavalina (Con A). Sin embargo los datos difieren de estudio a estudio. En la Universidad de California se llevó a cabo un estudio en el que los participantes fueron sometidos a un estrés mental corto (12 minutos) aplicándoseles un examen de aritmética, bajo condiciones controladas de laboratorio. Mujeres jóvenes (21-41 años), mostraron aumentos en la actividad de NK, así como un incremento en el número de células circulantes CD8 supresoras/células T citotóxicas, y NK. Las mujeres maduras (65-85 años) no presentaron el aumento en la actividad de NK relacionado al estrés. El estrés psicológico no produjo en los sujetos viejos incrementos en el número de células T CD8 supresores circulantes ni en los linfocitos NK, como se observaron en el grupo de sujetos jóvenes. No se encontraron cambios en la determinación del número de células T CD4, CD3 o células B (CD20), después del estrés en ninguno de los dos grupos. Estos resultados demuestran que el estrés psicológico corto está asociado con cambios celulares rápidos de tipo inmune, que incluyen una disminución de células T CD8 y células NK en la circulación, y en sujetos jóvenes un aumento en la actividad de NK.

Los resultados también sugieren la posibilidad de un déficit relacionado con la edad en la regulación hacia arriba de la actividad de células NK, bajo ciertas demandas ambientales.

Función Adrenocortical

Como ya se mencionó en el capítulo II inciso 3, cuando aparece una situación generadora de estrés, se estimula el hipotálamo para iniciar el síndrome de adaptación general. En éste síndrome participa el eje HPA y una serie de moléculas reguladoras comunes las cuales presentan cambios en sus concentraciones séricas durante y después de los eventos de estrés. Existen así, una serie de estudios que pueden ayudar a evaluar la función adrenocortical y su relación con el estrés, los cuales se mencionaran a continuación en forma breve.

El principio básico de estudio de laboratorio es que la determinación de los niveles plasmáticos urinarios de los esteroides refleja de manera precisa la tasa secretora de dicho esteroide por las glándulas suprarrenales. El inconveniente de los parámetros de eliminación urinaria es que no reflejan realmente la tasa de secreción, cuando la colecta es inadecuada o se altera el metabolismo. Por esto, la determinación de la tasa secretora real de un determinado esteroide es preferible, aunque resulta más difícil, ya que se requieren técnicas de dilución isotópica tras la administración del esteroide radioactivo. Los niveles plasmáticos reflejan la tasa de secreción únicamente en el momento de la determinación. La concentración plasmática (CP) depende de dos factores: la tasa de secreción (TS) de la hormona y la tasa de catabolismo, es decir la tasa de depuración metabólica (TDM). Estos tres factores se relacionan matemáticamente de la siguiente manera:

$$CP = \frac{TS}{TDM}$$

Concentraciones sanguíneas.

ACTH

La ACTH se determina por técnicas inmunológicas. Sin embargo, como consecuencia de su reducida concentración y su inestabilidad en el plasma, se deben tomar precauciones especiales cuando se recogen las muestras. Los niveles de ACTH fluctúan de un momento a otro, superponiéndose el ritmo circadiano sobre la secreción basal

Cortisol

Para analizar cortisol y sus metabolitos se emplean muestras de sangre y de orina. Generalmente el cortisol se determina por ensayo inmunológico en el laboratorio clínico. El ensayo radioinmunológico (RIA) es el método de elección para determinar cortisol sérico y libre en orina. El cortisol sérico se determina de manera directa, pero el cortisol libre en orina requiere un paso de extracción para eliminar los metabolitos que producen reacciones cruzadas antes del análisis. Debido a la variación diurna (circadiana) de los niveles de cortisol, generalmente el cortisol en suero se determina a las 8am y a las 4pm. Otro método popular para determinación de cortisol emplea el analizador TdxTM (Abbott Laboratories). En este ensayo inmunológico se usan marcadores fluorescentes y polarización de fluorescencia para medir el cortisol. Los rangos de referencia aproximados para el cortisol plasmático son a las 8am, 5 a 23 µg/100ml y a las 4pm, 3 a 5 µg/100ml.

Prueba de Respuesta del Eje Hipofisiario-Suprarrenal.

Algunos estímulos como la hipoglicemia insulínica, la arginina vasopresina y los pirógenos producen liberación de ACTH de la hipófisis a través de un efecto mediado sobre los centros neurológicos superiores, el hipotálamo o la propia hipófisis. La medición de los glucocorticoides o de la ACTH en el plasma refleja el estado de la ACTH hipofisiaria. La hipoglicemia inducida por insulina es extraordinariamente útil, ya que estimula la liberación de hormona del crecimiento y de ACTH.

Esta prueba se realiza administrando 0.05-0.1 unidades de insulina regular por kilogramo de peso corporal en embolada intravenosa, para reducir la glucemia en ayunas por lo menos un 50% con respecto a las cifras básicas. La respuesta normal de cortisol consiste en un ascenso de más de 500 nmol/L (18µg/dL).

Una de las alternativas más adecuadas para valorar la integridad del eje hipofisiario-suprarrenal es la *prueba de la metirapona*. La metirapona es un fármaco que inhibe la 11β-hidroxilasa de la glándula suprarrenal. En consecuencia, la conversión de 11-desoxicortisona (compuesto S) hacia cortisol se altera, acumulándose 11-desoxicortisol y reduciéndose las concentraciones sanguíneas de cortisol (tabla No.1). El eje hipotálamo-hipofisiario responde al descenso de los niveles sanguíneos de cortisol aumentando la liberación de ACTH. Los metabolitos de la 11-desoxicortisol se eliminan en mayor cantidad por la orina y se miden como 17-hidroxicorticoides.

Se han descrito modificaciones de la prueba original con metirapona, aunque se considera que lo mejor es administrar 750 mg de fármaco por vía oral cada 4 horas durante 24 horas y comparar la tasa de eliminación de 17-hidroxiesteroides, los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol, cortisol y ACTH, o de todos ellos antes y después de la administración de metirapona. Los sujetos normales responden con una duplicación como mínimo, de la eliminación basal de los 17-hidroxiesteroides; y los niveles de 11-desoxicortisona en sangre deben superar 290 nmol/L (10µg/dL) después de la administración de la metirapona. La prueba de la metirapona no refleja adecuadamente la reserva de ACTH cuando los sujetos ingieren glucocorticoides exógenos o cuando se administran fármacos que aceleran el metabolismo de la metirapona (vg: difenilhidantoína).

Tiroides y depresión.

Las anormalidades del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo con frecuencia se investigan para detectar evidencia de causas biológicas de la depresión. Generalmente se reporta que la T₄ (hormona tiroidea T₄) y la T₃ (hormona tiroidea T₃) séricas se encuentran dentro del rango de referencia. Sin embargo se observa una elevación de la concentración sérica basal de TSH (hormona estimuladora de la tiroides), una amortiguación de la respuesta de TSH a la estimulación con TRH (hormona liberadora de tirotrópina) y la presencia de anticuerpos antitiroideos con frecuencia mayor de la esperada en pacientes deprimidos.

Al parecer, la persistencia de la respuesta amortiguada de TRH tras la mejoría clínica de la depresión se relaciona con una mayor incidencia de recaídas. Es probable que exista una baja actividad de noradrenalina que de lugar a la amortiguación de la respuesta de la TSH (4).

Normalmente, la TSH demuestra variación circadiana, que se caracteriza por una elevación nocturna que precede al inicio del sueño. Es probable que exista una correlación entre la depresión endógena grave y la falta de aumento nocturno de TSH.

Al concluir ésta sección podemos observar que las alteraciones que puede producir el estrés en los diversos metabolitos del organismo, podrían ser fácilmente detectados en el laboratorio clínico, ya que las técnicas por si mismas existen en la mayoría de las instituciones hospitalarias.

Sin embargo, el estudio del estrés a nivel hospitalario como un factor de riesgo para el desarrollo de diversas enfermedades como se revisó en capítulos anteriores, es una práctica que no se lleva a cabo en nuestro país.

Es indispensable la creación de protocolos que permitan estudiar a nivel clínico y de laboratorio la relación estrés-enfermedad y establecer así, medidas de prevención en la población mexicana. Es prioritario establecer en primer término, cuáles serían los grupos de riesgo en los que el estrés puede predisponer a enfermedades. Algunos de estos grupos de riesgos pueden ser(7):

Grupo afectado	Efectos del estrés
1. Niños con inestabilidad familiar	Incrementa la incidencia y severidad de diabetes insulino-dependiente.
2. Adultos con estrés crónico definido por presencia de: ➤ Fatiga ➤ Pérdida de energía ➤ Irritabilidad ➤ Desmoralización ➤ Hostilidad	Se encuentra ligado a un desarrollo de resistencia a la insulina. Produce incrementos en la actividad del fibrinógeno y las plaquetas y esto incrementa el riesgo de infarto al miocardio.
3. Personas con depósitos de grasa abdominal.	Riesgo de enfermedad coronaria y diabetes.
4. Personas con aumentos en la presión arterial (oleaje tipo marea). Vg: Altos ejecutivos, banqueros, negociantes.	Pueden desencadenar infartos al miocardio.

- | | |
|---|--|
| 5. Personas con elevación sostenida de la presión arterial por semanas y meses | Riesgo de acelerar la aterosclerosis, incrementando así el riesgo de infarto al miocardio. |
| 6. Mujeres con enfermedades depresivas:
V.g.: divorciadas, mujeres golpeadas. | Disminución de la densidad mineral del hueso, debido a la carga alostática. Las concentraciones moderadamente elevadas de cortisol inhiben la formación de hueso. |
| 7. Atletas con intenso entrenamiento | Inducen carga alostática, elevando la actividad del eje HPA, que da por resultado pérdida de peso, amenorrea y anorexia nerviosa. |
| 8. Fumadores. | Elevación de la presión arterial, se acelera la aterogénesis y se predisponen al cáncer. |
| 8. Pérdida de control en el trabajo.
V.g. Presiones laborales, peligro de pérdida del trabajo. | Aumenta el riesgo de enfermedad coronaria debido a un aumento sostenido en la presión sanguínea, aumento del gasto cardíaco sobre el ventrículo izquierdo e incremento de progresión a aterosclerosis. |

Una vez reconocidos estos grupos de riesgo, se podrán detectar sus alteraciones neuroinmunoendócrinas asociadas al estrés, mediante estudios de laboratorio. Finalmente el médico podrá proponer métodos de relajación para contrarrestar el estrés y prevenir o disminuir el riesgo a la enfermedad.

V. Conclusiones.

1. Los efectos que causa el estrés sobre el organismo están documentados desde 1935 y ha sido ampliamente comprobado que existe una interrelación entre estrés y enfermedad.
2. El estrés es una condición dinámica compleja en la que la homeostasis o el estado basal interno se encuentra alterado o descompensado.
3. La parte biológica de la respuesta al estrés se divide en tres componentes: mediadores, efectores y la aparición de la enfermedad. Los mediadores del estímulo al estrés son el cerebro, el sistema nervioso autónomo y el sistema neuroendócrino.
4. La interconexión en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenocortical (HPA), permite explicar la serie de cambios corporales de margen amplio que el estrés desencadena y que se conoce como Síndrome de Adaptación General.
5. Existe una clara relación entre el eje HPA y el eje hipotálamo-pituitaria-gónadas (HPG). Los agentes estresantes generalmente inducen una depresión del eje HPG mediado por la activación del eje HPA, el cual origina una disminución en plasma de la hormona luteinizante y de la testosterona. Lo cual explica el hecho de que el estrés (incluyendo las enfermedades infecciosas, desordenes psiquiátricos, trauma quirúrgico y ejercicio extenuante) interfiere con las funciones reproductivas en humanos.
6. Existe la relación del sistema inmuno-neuroendócrino, dada por la producción de interleucinas, IL-1 y IL-6; mediadores clásicos que llevan a cabo una regulación por retroalimentación que integra la respuesta adaptativa neuroendócrina-inmune al estrés.

7. La adaptación al estrés o el desarrollo de una enfermedad dependen del comportamiento del individuo. El comportamiento, resultado de procesar una experiencia fuertemente estresante puede contribuir en menor o mayor grado a aumentar o disminuir el riesgo de que se presente un daño o la enfermedad misma.
8. Existe una evidencia clara de que el estrés agudo o crónico contribuye en forma importante, como un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad.
9. Entre las enfermedades asociadas al estrés se encuentran: la diabetes; desórdenes gastrointestinales como úlcera duodenal y colitis ulcerosa; cáncer; enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y LES; infarto al miocardio y aterosclerosis entre otras.
10. Cuando aparece una situación generadora de estrés, se estimula el hipotálamo para iniciar el síndrome de adaptación general. En éste síndrome participa el eje HPA y una serie de moléculas reguladoras comunes las cuales presentan cambios en sus concentraciones séricas durante y después de los eventos de estrés.
11. Existen una serie de estudios de laboratorio, que pueden ayudar a evaluar la reacción al estrés.
12. Es indispensable la creación de protocolos que correlacionen la clínica y el estudio de metabolitos a nivel de laboratorio clínico para establecer las alteraciones de estos últimos, en pacientes sometidos a estrés y que se encuentren en riesgo de adquirir alguna patología desencadenada por este factor.
13. Más importante que diagnosticar una enfermedad desencadenada por el estrés, nuestros esfuerzos deben dirigirse a la prevención de estas patologías.
14. El campo de la neuroinmunomodulación es muy amplio y en este trabajo quedan asentadas bases muy importantes para proseguir estos estudios y fortalecerlos en nuestro propio país: México.

VI. Referencias

1. Ader R., Cohen N., Immunoregulation by behavioral conditioning. *TIPS*. 1983 2:78-81.
2. Aguilera G., Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Front Neuroendocrinol*. 1994 15(4):321-350.
3. Baram T., Yi S., Development neurobiology of the stress response: multilevel regulation of corticotropin-releasing function. *Ann N. Y. Acad Sci*. 1997 24,814: 252-265.
4. Bartalena L., Placidi G., Nocturnal serum thyrotropin(TSH) surge and the TSH response to TSH-releasing hormone: Dissociated Behavior in untraeted depressives. *J. Clin Endocrinol Metab* 1990 71: 650-655.
5. Bhisitkul D., Vinik A., Prediabetic Markers in Children with Stress Hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150: 936-941.
6. Bruce S., Stellar E., Stress and the Individual. *Arch Intern Med*. 1993;V153 2093-2101.
7. Bruce S., McEwen, Protective and damaging effects of stress mediators. *Seminars in Medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center*. 1998 Vol.338 (3): 171-179.
8. Byers J.F., Smyth K., Application of a transactional model of stress and coping with critically ill patients. *Dimens Crit Care Nurs* 1997 16(6): 292-300.
9. Chrousos G., The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N. Engl J Med* 1995 (332): 1351-1362.
10. Cohen S., Tyrrell D., Psychological Stress and Susceptibility to the Common Cold. *The New England Journal of Medicine*. 1991;325 No.9:606-612.

11. Dinarello C.A., Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991 (77): 1627-1652.
12. Elliot T., Stress Proteins. *Encyclopedia of Immunology*. Academic Press. 1992. V3:1402-1404.
13. Fehder W., Sachs., Uvaydova M., Substance P as an immune modulator of anxiety. *Neuroimmunomodulation* 1997 4: 42-48.
14. Gaillard R., Al-Damluji S., Stress and the pituitary-adrenal axis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1987 1(2): 319-354.
15. Gebhardt B., Blalock E., Neuroendocrine Regulation of Immunity. *Encyclopedia of Immunology*. Academic Press. 1992 V3:1145-1149.
16. Glaser, Handbook of human stress and immunity. *Academic Press* 1994, ISBN: 012285960X.
17. Gullette E., Blumenthal J., Effects of Mental Stress on Myocardial Ischemia during daily life. *JAMA*. 1997;277:1521-1526.
18. Heim C., Owens M.J., Plotsky P.M., Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacol Bull.* 1997 33(2): 185-192.
19. Herman J., Cullinan W., Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *TINS*. 1997 Vol 20 No.2 78-84.
- 19^a. Hoffman-Goetz, Klaurlund Pederson, Exercise and the immune system: a model of the stress response?. *Immunology Today* 1994 vol. 15 No.8 382-387.
- 19^b. Homo-Delarche F., Dardenne M., The neuroendocrine-immune axis. *Springer Semin. Immunopathology*. 1993 vol 14: 221-238.
20. Jiang W., Babyak M., Krantz D., Mental stress--induced myocardial ischemia and cardiac events. *JAMA* 1996 275(21): 1651-1656.

21. Jonas B., Franks P., Are Symptoms of Anxiety and Depression Risk Factors for Hypertension?. *Arch Fam Med.* 1997;6:43-49.
- 21^a Kamarck T., Everson S., Kaplan G., Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men. *Circulation.* 1997 vol 96 No. 11 3842-3848.
22. Keller S., Weiss J., Suppression of immunity by stress: Effect of a graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat. *Science* 1981 vol 213 1397-1400.
23. Knol B.W., Stress and the endocrine hypothalamus-pituitary-testis system: a review. *The Veterinary Quarterly.* 1991 Vol 13 No. 2 104- 114.
24. Konturek P.C., Physiological, immunohistochemical and molecular aspects of gastric adaptation to stress, aspirin and to H. Pylori-derived gastrot toxins. *J Physiol Pharmacol.* 1997 48 (1): 3-42.
25. Lehman C., Rodin J., Impact of environmental stress on the expression of insulin-dependent diabetes mellitus. *Behav Neurosci* 1991 105: 241-45.
26. Leon-Barua R., Berendson-Seminario R., Geographic factors probably modulating alternative pathways in Helicobacter pylori-associated gastroduodenal pathology: a hypothesis. *Clin Infect Dis.* 1997 25 (5): 1013-1016.
27. Lewin J., Lewis S., Organic and psychosocial risk factors for duodenal ulcer. *J. Psychosom Res.* 1995 39 (5): 531-548.
28. Liu D., Diorio J., Tannenbaum B., Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997 Vol 277: 1659-1662.
29. Mc Cann S., Karanth S., Induction by cytokines of the pattern of pituitary hormone secretion in infection. *Neuroimmunomodulation.* 1994. 1: 2-13.
30. Mc Ewen B., Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J. Med.* 1998 15; 338 (3): 171-179.

31. Melmed R.N., Gelpin Y., Duodenal ulcer: the helicobacterization of a psychosomatic disease?. *Isr J Med Sci* 1996 32 (3-4): 211-216.
32. Merz C.N., Krantz D.S., Rozanski A., Mental stress and myocardial ischemia: Correlates and potential interventions. *Tex Heart Inst J*. 1993 20(3): 152-157.
33. Michael S.D., Chapman J., The influence of the endocrine system on the immune system. *Immunol Allergy Clin Nth A'mer*. 1990;10:215-233.
34. Mobley H.L., Helicobacter pylori factors associated with disease development. *Gastroenterology*. 1997 113 (6 suppl):S21-S28.
35. Naliboff B., Solomon G., Immunological Changes in Young and Old Adults during Brief Laboratory Stress. *Psychosomatic Medicine*. 1991;53:121-132.
36. Papanicolaou D., Wilder R., Manolagas S., Chrousos, The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998 15;128 (2): 127-137.
37. Pert C., Ruff M., Weber R., Neuropeptides and their receptors: a Psychosomatic network. *The Journal of Immunology*. 1985 vol 135(2): 820-826.
38. Powers A., Learning to Manage Stress. *American Diabetes Association*. 1997 17:35-42.
39. Raikonen K., Keltikangas L., Psychosocial stress and the insulin resistance syndrome. *Metabolism* 1996 45:1533-538.
- 39^a Reichlin S., Neuroendocrine-immune interactions. *The New England Journal of Medicine*. 1993 vol 329 No. 17: 1246-1253.
40. Riestler K.A., Peduzzi P., Statistical evaluation of the role of Helicobacter pylori in stress gastritis: applications of splines and bootstrapping to the logistic model. *J Clin Epidemiol* 1997 50 (11): 1273-1279.

41. Rivier C., Rivest S., Effect of Stress on the Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis: Peripheral and Central Mechanisms. *Biology of Reproduction*. 1991 45, 523-532.
42. Rothwell N., Functions and mechanisms of interleukin 1 in the brain. *Trends Pharmacol Sci* 1991 (12): 430-436.
43. Ruis M.A., Te Brake J.H., The circadian rhythm of salivary cortisol in growing pigs: effects of age, gender, and stress. *Physiol Behav* 1997 sep 62(3): 623-630.
44. Ruiz-Argüelles G., Laboratory measurement of human cytokines. *JIFCC* 1995 vol7 (1):12-15.
45. Rupprecht M., Salzer B., Raum B., Physical stress-induced secretion of adrenal and pituitary hormones in patients with atopic eczema compared with normal controls. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997 105(1):39-45.
46. Saperstein A. Brand H., Tapan A., Interleukin 1 β mediates atress-induced immunosuppression via corticotropin-releasing factor. *Endocrinology* 112 130: 152-158.
47. Sapolsky R., The importance of a well-groomed child. *Science* 1997 vol 277: 1620-1621.
48. Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G., Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 1987 238: 522-524.
- 48^a. Savino W., Dardenne M., Immune-neuroendocrine interactions. *Immunology Today* 1995 vol 16 No.7 318-321.
49. Seeman T., Singer B., Price of adaptation- allostatic load and its health consequences: MacArthur studies of successful aging. *Arch Intern Med* 1997 157: 2259-68.
50. Shavit Y., Terman G., Lewis J., Stress, opioid peptides, the immune system, and cancer. *The Journal of Immunology* 1995 vol 135(2): 834-837.

51. Spector H., The Immune system "Belongs in the Body". *Science* 1985 vol 227 1190-1193.
52. Stein M., Schiavi R., Influence of brain and behavior on the Immune System. *Science* 1976 vol 191, 435-440.
53. Stein M., Keller S., Schleifer S., Stress and immunomodulation: The role of depression and neuroendocrine function. *Journal of Immunology* 1985 vol 135(2): 827-833.
54. Stephen s., IL-12 at the crossroads. *Science* 1995 vol 268 1432-1434.
55. Sullivan, G.M., Canfield S.M., Intracerebroventricular Injection of Interleukin-1 Suppresses Peripheral Lymphocyte Function in the Primate. *Neuroimmunomodulation* (4): 12-18.
56. Sundar S.K., Cierpial M., Brain IL-1 induced immunosuppression occurs through activation of both pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system by corticotropin-releasing factor. *J. Neurosci* 1990 10: 3701-3706.
57. Theoharides T., Singh L., Boucher W., Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects. *Endocrinology* 1998 139 (1): 403-413.
58. Weinstock M., Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis?. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997 21(1):1-10.
59. Wilder R., Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.* 1995 13:307-338.
60. Wilkinson C., Peskind E., Decreased hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitivity to cortisol feedback inhibition in human aging. *Neuroendocrinology.* 1997 65: 79-90.
61. Yehuda R., Teicher M., Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry.* 1996 40: 79-88.