

## ESTRÉS E INMUNIDAD, ENTRE LO TRADICIONAL Y MAS NEOCLÁSICO, CON UNA INCURSIÓN EN LOS EFECTOS A LARGO PLAZO

OSCAR BOTTASSO

IDICER (UNR-CONICET)  
Rosario, Argentina

*“Y no toma ocasión su amarillez y sus ojeras de estar con el mal mensil, ordinario en las mujeres, porque ha muchos meses, y aún años, que no le tiene ni asoma por sus puertas, sino del dolor que siente su corazón por el que de continuo tiene en sus manos, que le renueva y trae a la memoria la desgracia de su mal logrado amante.”*

DON QUIJOTE DE LA MANCHA  
Libro II, Capítulo XXIII

### Resumen

Es sabido que el cerebro y el sistema inmunológico operan coordinadamente. El primero supervisa el entorno social, e interpreta las señales de allí surgidas, a fin de ponderar hasta qué punto el contexto es seguro o amenazante. El segundo distingue entre lo propio y no propio para proteger al hospedero ante la agresión. Más allá del tipo de amenaza, respondemos desde la interfaz neuro-inmuno-endócrina como una estrategia dirigida a salvaguardar el estado de bienestar. A grandes rasgos el estrés deviene en una serie de respuestas complejas que involucran principalmente al eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y al sistema nervioso autónomo (SNA). Ambos promueven cambios a corto y largo plazo en el comportamiento, las funciones cardiovasculares, endocrinas, metabólicas, y del aparato defensivo, que en definitiva nos llevan a “luchar o huir” al confrontar con los distintos estresores. Muchos estudios indican que factores tales como el abuso, abandono, vicisitudes familiares, guerras, o desastres naturales durante la infancia se relacionan con alteraciones en la vida adulta reflejadas en un modo de respuesta desigual ante el estrés posterior, presencia de malos hábitos, enfermedades psiquiátricas, como así también disfunciones en los aparatos gastrointestinal y cardiovascular; sumado a los trastornos a nivel del sistema inmune. El rol de la epigenética y su conocido impacto sobre la regulación de la transcripción génica, parece ser un mecanismo subyacente de relevancia en este sentido.

**Palabras clave:** estrés, inmunidad, efectos a largo plazo, neurotransmisores

## STRESS AND IMMUNITY, FROM THE TRADITIONAL AND CLASSIC, TO LONG-TERM EFFECTS

**Abstract**

*In ensuring the primary goal of preservation, the brain and the immune system operate coordinately. The former monitors the social environment all the time, to interpret the signals arising from there, and hence to assess the extent to which the environment is safe or threatening. The second one plays an essential role in the distinction between self and non-self to consequently protect the host from damage. Beyond the type of threat, we react from the neuro-immuno-endocrine interface within the context of an adaptive strategy aimed at safeguarding the welfare state against injuries. Broadly speaking, stress results in a series of complex responses that mainly involve the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the autonomic nervous system. They represent the hormonal and neural components, respectively, which can promote short and long-term changes in behavior, cardiovascular, endocrine, metabolic functions, and the defensive machinery, which ultimately lead us to "fight or flight" when having to cope with stressors from different nature. On occasions where potentially stressful processes become recurrent, perpetuated, or arise during the early maturation stages, the possibility of long-term negative health consequences becomes likely. Many studies indicate that factors such as abuse, abandonment, distressing family situations, wars, or natural disasters during childhood are related to a series of alterations in adult life reflected in an unequal responsive mode to subsequent stress, presence of bad habits (smoking, alcoholism, drug addiction and promiscuous behaviors), psychiatric diseases, as well as different degrees of organ dysfunction, particularly in the gastrointestinal and cardiovascular systems; and additional disorders of the immune system. The role of epigenetics, particularly changes in DNA and histones, along with their known impact on the regulation of gene transcription, appears to be a relevant underlying mechanism in this regard.*

**Key words:** stress, immunity, long term effects, neurotransmitters

### **El estrés y la comunicación bidireccional entre los sistemas neuroendocrino e inmunológico**

En líneas generales los factores estresantes constituyen una serie de agentes externos o internos capaces de afectar la homeostasis, tales como cambios en el medio ambiente (temperaturas extremas), desbalances de procesos fisiológicos; o cuestiones psicosociales. Dichos estados pueden ser transitorios, pero en determinadas ocasiones suelen volverse reiterativos o permanecer durante bastante tiempo.<sup>1</sup>

Desde lo estrictamente orgánico, la percepción de los cambios corporales está a cargo del sistema nervioso periférico, desagregado en el somático y el autónomo (SNA). Las neuronas sensoriales aferentes llevan información desde la periferia hasta el cerebro, mientras que las motoras eferentes lo hacen en sentido inverso. Las primeras, tanto autonómicas como somáticas, poseen axones bifurcados con cuerpos celulares organizados en grupos discretos denominados ganglios sensoriales. Casi toda la información, desde la región caudal hasta el cue-

llo, se mueve a través de ganglios sensoriales vagales o los de la raíz dorsal.<sup>2</sup>

También le corresponde al cerebro tomar nota de escenarios sociales con riesgo de trasuntarse en conflictos psicofísicos, para lo cual es crucial monitorear ese entorno, al parecer de varias maneras, y con un cierto grado de superposición.<sup>3, 4</sup> Una de ellas tiene que ver con la red amigdalina abocada a la detección, decodificación e interpretación de conexiones interpersonales, la promoción de comportamientos cooperativos y formas de aprensión en contextos un tanto confusos.<sup>5</sup> La amígdala representa el centro de esta red y se proyecta a otras regiones del cerebro, incluida la corteza prefrontal ventromedial, el surco temporal superior, la corteza cingulada anterior caudal y rostral, la ínsula, la circunvolución fusiforme, el polo temporal, el cuerpo estriado, el hipotálamo, el lóbulo temporal medial y núcleos del tronco encefálico. La red de mentalización, por su parte, favorece el análisis acerca de los pensamientos, intenciones y creencias de los demás e incluye la corteza

prefrontal dorsomedial, la corteza prefrontal medial, la corteza precuña, la unión temporoparietal y también el surco temporal superior posterior.<sup>6</sup> En paralelo, se señala la red empática que comprende el tronco encefálico, la amígdala, el hipotálamo, el cuerpo estriado, la ínsula, la corteza cingulada anterior y la orbitofrontal; en su conjunto está involucrada en la comunicación y el comportamiento prosocial.<sup>7</sup> Un proceso adicional está referido al sistema de neuronas espejo (la corteza premotora dorsal y ventral, la circunvolución frontal inferior y el lóbulo parietal inferior y superior), gracias al cual podemos comprender mejor el comportamiento de nuestros congéneres sus acciones y emociones.<sup>8</sup>

Todo este entramado ha recibido la designación de cerebro social,<sup>9</sup> el cual parece ser fundamental para nuestro comportamiento gregario, y en definitiva saber manejarnos, si el reto lo amerita atento a algún conflicto, aislamiento, rechazo o exclusión, entre otros.<sup>10</sup>

A la par de estas consideraciones, es sabido que durante procesos nosológicos ante los cuales se monta una reacción defensiva, como en las infecciones, el individuo desarrolla una respuesta de fase aguda, caracterizada por alteraciones inmunológicas, metabólicas y neuroendócrinas,<sup>11</sup> en gran medida gatillada por la liberación de citocinas proinflamatorias que viene a constituir una suerte de estrés adicional, el inmunológico, por así decirlo.<sup>12, 13</sup>

Independientemente del estímulo en cuestión, la respuesta al estrés entraña, por su parte, cambios mayormente fisiológicos tendientes a restablecer la homeostasis, que Selye definiera como el síndrome de adaptación general.<sup>14, 15</sup> El hecho de que el estrés agudo o de corta duración coexista con un incremento de la respuesta de células inmunes periféricas, a juzgar por un aumento transitorio de mediadores proinflamatorios,<sup>16, 17</sup> podría ser el reflejo de un proceso adaptativo preparatorio del sistema inmune ante eventuales amenazas y sus potenciales injurias.<sup>18</sup>

Desde lo singular, si bien la reacción ante factores estresantes es bastante inespecífica, también parecen existir otras más particulares, habida cuenta de una gama de diferencias individuales ante un mismo estí-

mulo estresante; lo que lleva a suponer una suerte de modulación por parte de factores psicosociales sobre la respuesta al estrés.<sup>19, 20</sup>

Referido a esta respuesta, los mediadores más salientes de la reacción ante el estresor (neurotransmisores y glucocorticoides –GCs–), son capaces de modificar muchas funciones biológicas como el tono cardiovascular, la frecuencia respiratoria, y el flujo de sangre al tejido muscular, entre otros.<sup>21</sup> En la presente revisión, nos referiremos a los conocidos efectos inmunomoduladores (ver recuadro 1).

Retomando el concepto del estrés inmunológico, y en el contexto de la respuesta desarrollada hacia microorganismos invasores, la misma también se acompaña de cambios hormonales<sup>12, 31-33</sup> que inicialmente propenden a orquestar una estrategia defensiva eficaz contra el patógeno e igualmente amortiguar la intensa reacción inmunoinflamatoria.<sup>34</sup> En el caso de infecciones por bacterias o parásitos que no se controlan fácilmente se instala un proceso crónico, con un desbalance de la comunicación bidireccional<sup>31, 35</sup> a raíz de la perpetuación de la respuesta inmunitaria y el estado inflamatorio con cambios sustanciales en el perfil de respuestas endocrinas que pueden estar implicadas en la patogénesis de cada enfermedad en particular<sup>\*\*35, 36</sup>

### Los efectos a largo plazo

Muchos estudios indican que factores tales como el abuso, abandono, vicisitudes familiares, guerras, o desastres naturales durante la infancia se relacionan con un serie de alteraciones en la vida adulta reflejadas en un modo de respuesta desigual ante el estrés posterior, presencia de malos hábitos (tabaquismo, alcoholismo, drogadicción y conductas promiscuas), enfermedades psiquiátricas, como así también distintos grados de disfunción corporal, particularmente en los aparatos gastrointestinal y cardiovascular;<sup>37-44</sup> sumado a los trastornos a nivel del sistema inmune.<sup>37-40</sup> Un número sustancial de investigaciones viene dando cuenta que la persistencia de situaciones estresantes se relaciona con disfunción inmunológica<sup>45-48</sup> e incluso con una mayor susceptibilidad a la aparición de neoplasias.<sup>49, 50</sup>

\*\*Tuberculosis, lepra, leishmaniasis, enfermedad de Chagas, neurocisticercosis, esquistosomiasis y sífilis, entre las más destacadas.

### El diálogo cruzado entre el sistema nervioso y la respuesta inmune (RI)

La conexión entre el sistema inmune y el neuroendócrino está dada en parte por la acción estimuladora de compuestos inflamatorios sobre el eje HPA como así también el SNA. Citocinas tales como IL-6, IL-1 $\beta$  y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) estimulan la producción de hormona liberadora de corticotrofina en el hipotálamo con la posterior liberación adrenocorticotrofina hipofisiaria, que a su vez promueve la secreción de hormonas esteroideas por la corteza adrenal.<sup>22</sup> Los esteroides adrenales ejercen a su vez efectos inmunomoduladores. El cortisol interfiere con la expresión de genes para citocinas proinflamatorias a la vez que inhibe la actividad de células Th1 y facilita las respuestas Th2.<sup>23-25</sup> Algunos estudios indican que en determinadas condiciones los GCs podrían llegar a tener incluso acciones proinflamatorias; al parecer para preparar al sistema inmune ante el estímulo estresante pero subsecuentemente sobreviene la conocida función antiinflamatoria, que obviamente es la más destacada y conocida.<sup>26</sup> La dehidroepiandrosterona (DHEA), también es capaz de inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias [revisado en 12].

El SNA se desagrega en sus ramas simpática y parasimpática. La primera de ellas también denominada el eje simpático-suprarrenal-medular (SAM) produce una respuesta rápida vía de la liberación de adrenalina y noradrenalina (NA). Las áreas de los órganos linfoides secundarios en las cuales residen las células T, macrófagos y células plasmáticas se encuentran muy inervadas, mientras que las zonas foliculares para el desarrollo y maduración de células B lo están en menor cuantía. Tras la estimulación, los nervios simpáticos liberan NA en dicho microambiente linfoide, la cual puede tanto potenciar como inhibir la RI. A nivel esplénico se ha comprobado que la NA reduce la producción de citocinas inflamatorias vía los receptores adrenérgicos  $\beta$ 2AR presentes en los linfocitos T. Las células Th1 tienen una abundante presencia de  $\beta$ 2AR, no así los linfocitos Th2. La inhibición se da sobre la síntesis de IFN- $\gamma$  e IL-1 mientras que la de IL-10, IL-6, TGF- $\beta$  e IL-8 se ve favorecida. Sin embargo, se han observado discrepancias entre las actividades inhibitorias y estimuladoras de las catecolaminas, lo cual podría atribuirse al estado de activación de la población celular en estudio y expresión de  $\beta$ 2ARs. En las respuestas humorales, la estimulación  $\beta$ 2-adrenérgica aumenta la proliferación de células B. Estos neurotransmisores también actúan sobre células de la inmunidad innata, como las NK favoreciendo su movilización, aunque también puede restringir la producción de citosinas.<sup>27, 28</sup>

La acetilcolina (ACh) es el mediador del sistema parasimpático, capaz de modular la RI fundamentalmente a través del nervio vago (NV). La activación del vago aferente se da por citocinas que interaccionan con nociceptores presentes en el mismo. El vago aferente se proyecta al complejo dorsal vagal del bulbo, el cual se comunica con el tracto solitario y núcleo motor dorsal del vago (de donde parten fibras eferentes). En 2000 se describió un mecanismo antiinflamatorio a cargo de eferentes vagales llamado la vía antiinflamatoria colinérgica; esto es una interacción del NV con el nervio esplénico simpático en el ganglio celíaco, que frena la liberación de TNF- $\alpha$  por macrófagos esplénicos. Estudios recientes apuntan que en realidad se produciría una activación selectiva de neuronas simpáticas del ganglio mesentérico superior (continuación del plexo celíaco) con liberación de NA en los ganglios linfáticos regionales y el bazo. Así, las fibras nerviosas esplénicas liberan NA, que señala en el receptor  $\beta$ 2AR de células T denominadas ChAT+ (poseen la enzima acetiltransferasa de colina). En respuesta a ello, las células T ChAT+ secretan ACh la cual activa a receptores nicotínicos alfa7 - $\alpha$ 7AChR-. Este receptor, presente en macrófagos, linfocitos y neutrófilos, es esencial para los efectos antiinflamatorios; vale decir una menor liberación de TNF- $\alpha$  (la vía colinérgica no neuronal). Al parecer el ganglio mesentérico superior constituiría un componente esencial del circuito neural funcional de esta vía antiinflamatoria probablemente extensiva a otros órganos linfoides secundarios.<sup>29, 30</sup>

Asimismo, existen otros neurotransmisores sintetizados por las neuronas y presentes en las terminales presinápticas, tales como glutamato, ácido gama-aminobutírico, serotonina, y los neuropéptidos (por ej., la sustancia P, neuropéptido Y, opioides y péptido intestinal vasoactivo), capaces de ejercer acciones inmunoregulatorias.<sup>12, 22, 27</sup>

Ya en 1936, el mismo Selye hacía mención del impacto negativo del estrés crónico sobre el tejido linfóide,<sup>14</sup> y la consecuente contribución para el desarrollo de diversas enfermedades, incluido el cáncer.<sup>51</sup> Tiempo después aparece la primera proposición de un nexo entre el cerebro y el sistema inmune,<sup>52</sup> con posteriores estudios donde se demuestran las influencias del primero sobre la RI las cuales, sumadas a otros resultados, sentaron las bases para el desarrollo de un nuevo campo de exploración, la mentada psiconeuroinmunología.<sup>53-55</sup>

El área se vio reforzada por la aparición de muchos trabajos en los cuales las personas con antecedentes de problemas como los mencionados más arriba, cuando niños, presentaban un mayor riesgo de enfermedades orgánicas y desbalances inmunológicos.<sup>56-60</sup>

Referido a esto último vale la pena mencionar algunos ejemplos bastante ilustrativos. Así como el maltrato durante la niñez coexiste con un perfil proinflamatorio cuando estos individuos alcanzan la adultez,<sup>61, 62</sup> un estudio prospectivo a gran escala indica que aquellos desatendidos durante la primera década de la vida presentan niveles más elevados de proteína C reactiva al ser estudiados en su mediana edad.<sup>63</sup> Slopen y col. también constataron que individuos afroamericanos con antecedentes de situaciones adversas en la vida temprana, tenían niveles más altos de interleucina 6 (IL-6), fibrinógeno, E-selectina y sICAM-1.<sup>64</sup> En la misma dirección, las mujeres con estrés postraumático relacionado con abuso infantil denotaban una mayor actividad del factor nuclear  $\kappa B$ ,<sup>65</sup> el cual es bien conocido por promover la producción de mediadores inflamatorios.<sup>66</sup>

Un estudio en personas abocadas al cuidado de familiares mayores con demencia puso en evidencia que quienes habían experimentado traumas emocionales, físicos o sexuales de pequeños, tenían más probabilidades de presentar mayores niveles circulantes de IL-6 y TNF- $\alpha$  como así también acortamiento de los telómeros,<sup>\*\*\*</sup> respecto de los no maltratados.<sup>67</sup>

La adversidad temprana (AT) asimismo se asocia con una mayor respuesta inflamatoria tras un estrés agu-

do, como lo demuestra una investigación en personas con un historial traumático durante la niñez, las cuales denotaron una mayor producción de IL-6 al ser sometidas a una tarea demandante.<sup>68</sup> Por esos mismos años, otros investigadores comprobaron que los niveles plasmáticos de IL-6, tras confrontar una situación estresante experimental, eran más altos entre quienes habían presentado un trauma infantil.<sup>69</sup> Además de mostrar niveles más altos de inflamación sistémica, el estrés crónico durante la infancia puede igualmente favorecer un perfil proinflamatorio en células inmunes innatas (monocitos y macrófagos). En un estudio en adolescentes que habían crecido en entornos familiares conflictivos, Miller y Chen comprobaron que tenían una mayor producción de citocinas inflamatorias cuando sus células eran expuestas al lipopolisacárido respecto de los jóvenes provenientes de familias sin este tipo de problemas.<sup>70</sup> El mismo grupo comunicó por otro lado que los adultos provenientes de un nivel socioeconómico más bajo, cuando niños, exhibían una mayor producción de citocinas al estimular sus células con antígenos microbianos.<sup>71</sup>

Una revisión reciente indica que la mayor actividad inflamatoria en relación con situaciones de abuso en la niñez también revela una cierta heterogeneidad tanto en las variables de laboratorio como en las características del abuso infantil.<sup>72</sup>

Desde lo inferencial podría plantearse que la AT programa a las células innatas para montar una respuesta inflamatoria excesiva ante el contacto con microorganismos, y quizás también sobre otros aspectos de la RI. Algunos autores plantean, incluso, que estos cambios inmunológicos asociados a episodios traumáticos precoces podrían acentuarse ante la aparición de factores estresantes en la vida adulta, cual suerte de mayor sensibilidad “asimilada”, tal vez porque los recursos sociales y psicológicos para manejarse con este tipo de situaciones son menores.<sup>73-75</sup>

Las explicaciones en torno al posible mecanismo sobre la vinculación entre AT y desregulación inmunológica parecen ser variadas. En un trabajo muy reciente, Hong y col.<sup>76</sup> comunican que la exposición perinatal a GCs en

\*\*\*Los telómeros, repeticiones de ADN/proteína, se hallan situados en el final de los cromosomas y promueven la estabilidad de éstos a la vez que regulan la replicación celular. Los telómeros más cortos se asocian con situaciones como la obesidad, el tabaquismo, el envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad.

ratones resultó en una alteración persistente del eje HPA, en parte debido a una reducción del umbral de retroalimentación negativa de los GCs que cambia el punto de ajuste de HPA, y consecuentemente da lugar a menores niveles circulantes de corticosterona. Ello se acompañó de una menor funcionalidad de las células T CD8<sup>+</sup> (actividad antitumoral y antiinfecciosa) la cual parece estar relacionada con una disminución en la señalización vía del receptor de GCs (GR) en las células T CD8<sup>+</sup>, en su conjunto vinculado a una reprogramación epigenética a largo plazo de estos linfocitos. El rol de la epigenética, particularmente modificaciones en el ADN y las histonas con sus influencias en lo que hace a la regulación de la transcripción génica parece ser muy influyente. La metilación del ADN es el mecanismo subyacente más probable en este sentido y puede constituir la base molecular de muchas de las asociaciones entre AT y posteriores problemas de salud psicofísica.<sup>77</sup> El hecho de que la AT favorezca el acortamiento de los telómeros implica una aceleración de la inmunosenescencia, creando un terreno más proclive para el desarrollo de enfermedades con una base inmunológica.<sup>78</sup>

Con alguna variante, colateralmente se ha planteado que las situaciones adversas reprograman los mecanismos de respuesta al estrés, incluida la RI.<sup>79</sup> Ambas hipótesis no son mutuamente excluyentes, y a la vez pueden confluir en un mismo mecanismo, vale decir que la AT precoz sea capaz de alterar la expresión y la metilación del ADN de ciertos genes relacionados con la desregulación inmunitaria del adulto.

En paralelo a las acciones inmunomoduladoras de los GCs en el período perinatal,<sup>76</sup> la metilación del promotor del exón 1F de *NR3C1* (*Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1*)\*\*\*\* fue mayor, mientras que la expresión del gen hipocámpal *NR3C1* estuvo disminuida, en varones suicidas con relaciones infantiles problemáticas.<sup>77</sup> Por otro lado, un trabajo reciente en ratones indica que la separación materna deriva en efectos perjudiciales a largo plazo sobre el comportamiento de los animales vía una modificación en las histonas del gen para el GR.<sup>80</sup> Es claro, sin embargo, que se requieren más estudios clínicos

para determinar los alcances reales de esta *liason* entre AT, estrés, epigenética y consecuencias a largo plazo.<sup>81-83</sup>

Hace unos años, Miller y Chen demostraron que los adolescentes con antecedentes de haber crecido en entornos de bajo nivel socioeconómico, cuando niños, tenían niveles más altos de ARNm para TLR4 (*Toll-like Receptor 4*, un sensor innato de bacterias Gram negativas) en comparación con quienes disfrutaron de mejores condiciones.<sup>84</sup> Va de suyo que en aquellos con niveles más altos de ARNm de TLR4, la probabilidad de montar una inflamación excesiva es mayor.

También existe evidencia que la AT puede ocasionar cambios epigenéticos en otros niveles del eje HPA, la serotonina, dopamina, y algunos neuropéptidos involucrados en la comunicación inmuno-endócrina.<sup>68, 85-93</sup> Demostraciones que podrían explicar la menor respuesta del eje HPA y el SAM ante el estrés agudo de los adultos con un antecedente de AP.<sup>94, 95</sup>

Por fuera de estas cuestiones, es necesario destacar que el estrés crónico puede, por su parte, alterar la barrera hematoencefálica, y favorecer la afluencia de monocitos periféricos al cerebro, además de alterar la capacidad de respuesta al estrés de las células inmunes, vía una modulación de la expresión del GR.<sup>96-98</sup>

### *Vis medicatrix naturae*

Se le atribuye a Hipócrates la idea sobre la existencia de fuerzas sanadoras del organismo, o “del poder curativo de la naturaleza”;+ que en alguna medida era ayudada por el médico posibilitando condiciones más favorables para el proceso de mejoría, donde no sólo entraban a tallar los aspectos físicos sino también los psicológicos tales como la acción vigorizante del consuelo y la esperanza, hoy resignificadas en otras sinonimias que no parecieran tan diferentes en su esencia.<sup>99, 100</sup>

En esta línea de pensamiento parece promisorio que las experiencias positivas consigan mejorar el estado neuropsiquiátrico y en parte contrarrestar las influencias nocivas de la AT.<sup>101-104</sup> La atención plena, la terapia cognitivo-conductual, la meditación, la hipnosis no solo son

\*\*\*\* Este gen codifica para el GR. El mismo se encuentra en el citoplasma, pero al unirse al ligando, se transporta al núcleo para modular la respuesta inflamatoria, la proliferación celular y la diferenciación en los tejidos diana.

+ En griego Νόσων φύσεις Ιητροί -Nóson fyseis iitroí: la naturaleza es el médico de las enfermedades.

beneficiosas para el bienestar psíquico, sino que también reducen los niveles de mediadores inflamatorios con un mejor desempeño de la RI mediada por células.<sup>105-107</sup>

Las intervenciones breves destinadas a favorecer afectividad (masajes, música, relajación y esfuerzo físico) también podrían mejorar las respuestas inmunitarias, por ejemplo, los niveles de IgA secretora, y la funcionalidad de células NK, entre otros.<sup>108</sup>

Y en esto de aplicar prácticas saludables no perder de vista los efectos beneficiosos de la buena música, que felizmente está recibiendo una debida atención en la investigación psiconeuroinmunológica.<sup>109, 110</sup> Llegará un día en que la ciencia asigne una denominación a lo que los “automedicados melómanos” vienen conociendo desde hace mucho.

### Conclusión

En la prosecución del objetivo fundamental de preservación, el cerebro y el sistema inmunológico operan coordinadamente. El primero monitorea con-

tinuamente el entorno social, e interpreta las señales de allí surgidas, a fin de ponderar hasta qué punto el contexto es seguro o amenazante. El sistema inmunológico, por su parte, juega un papel esencial en la distinción entre lo propio y lo ajeno para consecuentemente proteger al hospedero de las injurias. Tras la exposición a un estímulo nocivo, el organismo busca desarrollar una reacción capaz de contener el proceso a la par de prevenir el daño colateral que podría ocurrir a raíz de una activación inmune excesiva. Más allá del tipo de amenaza en particular, responderemos desde los distintos niveles de la interfaz neuro-inmuno-endócrina como una especie de adaptación exitosa ante la agresión dirigida a salvaguardar el estado de bienestar. En ocasiones donde los procesos potencialmente estresantes se tornan recurrentes, se perpetúan o se presentan en las primeras etapas madurativas, es necesario barajar la posibilidad de consecuencias negativas a largo plazo sobre la salud en general y la RI, en particular, para obrar consecuentemente.

### Referencias

- Ramsey JM. *Basic pathophysiology: modern stress and the disease process*. Addison-Wesley Publishing, Menlo Park (CA, USA), 1982. pp. 30–73.
- White JS. USMLE Road Map Neuroscience, Edition 2. McGraw Hill Medical. Chapter 1: *Development, Gross Anatomy, and Blood Supply of the Nervous System*, New York, 2008; Pp 1-32
- Slavich GM. *Social safety theory: a biologically based evolutionary perspective on life stress, health, and behavior*. *Annu Rev Clin Psychol* 16: 265-95, 2020.
- Kennedy DP, Adolphs R. *The social brain in psychiatric and neurological disorders*. *Trends Cogn Sci* 16: 559-72, 2012.
- Bickart KC, Dickerson BC, Barrett LF. *The amygdala as a hub in brain networks that support social life*. *Neuropsychologia* 63: 235-48, 2014.
- Frith CD, Frith U. *The neural basis of mentalizing*. *Neuron* 50: 531-4, 2006.
- Decety J. *The neural pathways, development and functions of empathy*. *Curr Opin Behav Sci* 3: 1-6, 2015.
- Rizzolatti G, Sinigaglia C. *The mirror mechanism: a basic principle of brain function*. *Nat Rev Neurosci* 17: 757-65, 2016.
- Dunbar RI, Shultz S. *Evolution in the social brain*. *Science* 317: 1344-7, 2007.
- Slavich GM, Irwin MR. *From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression*. *Psychol Bull* 140: 774-815, 2014.
- Dantzer R. *Cytokine, sickness behavior, and depression*. *Immunol Allergy Clin N Am* 29: 247-64, 2009.
- Besedovsky H, del Rey A. *Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypothesis*. *Endocr Rev* 17: 64-95, 1996.
- Blalock JE. *The immune system as the sixth sense*. *J Int Med* 257: 126-38, 2005.
- Selye H. *A syndrome produced by diverse noxious agents*. *Nature* 138: 32, 1936.
- Selye H. *The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation*. *J Clin Endocrinol* 6: 117-230, 1946.
- Breen MS, Beliakova-Bethell N, Mujica-Parodi LR, y

- col. *Acute psychological stress induces short-term variable immune response*. *Brain Behav Immun* 53: 172-82, 2016.
17. Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, John-Henderson NA. *The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis*. *Brain Behav Immun* 64: 208-19, 2017.
  18. Segerstrom SC, Miller GE. *Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry*. *Psychol Bull* 130: 601-30, 2004.
  19. Biondi M. *Effects of stress on immune function: an overview*. En: *Psychoneuroimmunology*. Editores Ader R, Felten DL, Cohen N. Academic Press, San Diego (CA-USA), 2001. Pp. 189-226.
  20. Kemeny ME, Laudenslager ML. *Introduction beyond stress: the role of individual difference factors in psychoneuroimmunology*. *Brain Behav Immun* 13: 73-5, 1999.
  21. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, y col. *The impact of stress on body function: a review*. *EXCLI J* 16: 1057-72, 2017.
  22. Steinman L. *Elaborate interactions between the immune and nervous systems*. *Nat Immunol* 5: 575-81, 2004.
  23. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, y col. *Immuno-suppression by glucocorticoids: inhibition of NF $\kappa$ B activity through induction of I $\kappa$ B synthesis*. *Science* 270: 286-90, 1995.
  24. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AL, Baldwin AS Jr. *Role of transcriptional activation of I $\kappa$ B in mediation of immunosuppression by glucocorticoids*. *Science* 270: 283-6, 1995.
  25. Hu X, Li WP, Meng C, Ivashkiv LB. *Inhibition of IFN- $\gamma$  signaling by glucocorticoids*. *J Immunol* 170: 4833-9, 2003.
  26. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. *One hormone, two actions: Anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids*. *Neuroimmunomodulation* 22: 20-32, 2015.
  27. Sternberg EM. *Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens*. *Nat Rev Immunol* 6: 318-28, 2006.
  28. Ulloa L, Quiroz-Gonzalez S, Torres-Rosas R. *Nerve stimulation: immunomodulation and control of inflammation*. *Trends Mol Med* 23: 1103-20, 2017.
  29. Cox MA, Bassi C, Saunders ME, y col. *Beyond neurotransmission: acetylcholine in immunity and inflammation*. *J Intern Med* 287: 120-33, 2020.
  30. Murray K, Barboza M, Rude KM, Brust-Mascher I, Reardon C. *Functional circuitry of neuro-immune communication in the mesenteric lymph node and spleen*. *Brain Behav Immun* 82: 214-23, 2019.
  31. Webster J, Tonelli J, Sternberg EM. *Neuroendocrine regulation of immunity*. *Annu Rev Immunol* 20: 125-63, 2002.
  32. Chrousos GP. *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation*. *N Engl J Med* 332: 1351-62, 1995.
  33. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. *The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system*. *Pharmacol Rev* 52: 595-638, 2000.
  34. Pérez AR, Bottasso O, Savino W. *The impact of infectious diseases upon neuroendocrine circuits*. *Neuroimmunomodulation* 16: 96-105, 2009.
  35. Bottasso O, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A. *Adverse neuro-immune-endocrine interactions in patients with active tuberculosis*. *Mol Cell Neurosci* 53: 77-85, 2013.
  36. Bottasso O. *Chronic infections and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the context of immune-mediated inflammation*. *Adv Neuroimm Biol* 7: 89-99, 2018.
  37. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek S J. *Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options*. *J Physiol Pharmacol* 62: 591-9, 2011.
  38. Esler M. *Mental stress and human cardiovascular disease*. *Neurosci Biobehav Rev* 74(Pt B): 269-76, 2017.
  39. Schmidt D, Reber SO, Botteron C, y col. *Chronic psychosocial stress promotes systemic immune activation and the development of inflammatory Th cell responses*. *Brain Behav Immun* 24: 1097-104, 2010.
  40. Goodwin RD, Stein MB. *Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States*. *Psychol Med* 34: 509-20, 2004.
  41. Abel KM, Heuvelman HP, Jorgensen L, y col. *Severe bereavement stress during the prenatal and childhood periods and risk of psychosis in later life: population based cohort study*. *Br Med J* 348: 1-13, 2014.
  42. Bjorkenstam E, Burstrom B, Vinnerljung B, Kosidou K. *Childhood adversity and psychiatric disorder in young adulthood: An analysis of 107,704 Swedes*. *J Psychiatr Res* 77: 67-75, 2016.
  43. Wang DS, Chung CH, Chang HA, y col. *Association between child abuse exposure and the risk of psychiatric disorders: a nationwide cohort study in Taiwan*. *Child Abuse Negl* 101: 104362, 2020.
  44. Zatti C, Rosa V, Barros A, y col. *Childhood trauma and suicide attempt: a meta-analysis of longitudinal studies from the last decade*. *Psychiatry Res* 256: 353-8, 2017.
  45. Silberman DM, Wald MR, Genaro AM. *Acute and chronic stress exert opposing effects on antibody responses associa-*



- ted with changes in stress hormone regulation of T-lymphocyte reactivity. *J Neuroimmunol* 144: 53-60, 2003.
46. Dhabhar FS. *Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology*. *Neuroimmunomodulation* 16: 300-17, 2009.
  47. Avitsur R, Levy S, Goren N, Grinshpahet R. *Early adversity, immunity and infectious disease*. *Stress* 18: 289-96, 2015.
  48. Elwenspoek MMC, Kuehn A, Muller CP, Turner JD. *The effects of early life adversity on the immune system*. *Psychoneuroendocrinology* 82: 140-54, 2017.
  49. Blanc-Lapierre A, Rousseau MC, Parent ME. *Perceived workplace stress is associated with an increased risk of prostate cancer before age 65*. *Front Oncol* 7: 269, 2017.
  50. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. *The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting*. *Immunity* 21: 137-48, 2004.
  51. Selye H. *The Stress of Life*. McGraw-Hill, New York USA, 1956. P. 324.
  52. Solomon GF, Moss RH. *Emotions, immunity, and disease; a speculative theoretical integration*. *Arch Gen Psychiatry* 11: 657-74, 1964.
  53. Ader R, Cohen N. *Behaviorally conditioned immunosuppression*. *Psychosom Med* 37: 333-40, 1975.
  54. Ader R. *On the development of psychoneuroimmunology*. *Eur J Pharmacol* 405: 167-76, 2000.
  55. Besedovsky HO, Rey AD. *Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view*. *Brain Behav Immun* 21: 34-44, 2007.
  56. Miller GE, Chen E, Parker KJ. *Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms*. *Psychol Bull* 2011; 137: 959-97, 2011.
  57. Danese A, Lewis SJ. *Psychoneuroimmunology of early-life stress: The hidden wounds of childhood trauma?* *Neuropsychopharmacology* 42: 99-114, 2017.
  58. Kuhlman KR, Horn SR, Chiang JJ, Bower JE. *Early life adversity exposure and circulating markers of inflammation in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*. *Brain Behav Immun* 86: 30-42, 2019.
  59. Takizawa R, Danese A, Maughan B, Arseneault L. *Bullying victimization in childhood predicts inflammation and obesity at mid-life: a five-decade birth cohort study*. *Psychol Med* 45: 2705-15, 2015.
  60. Coelho R, Viola TW, Walss-Bass C, y col. *Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review*. *Acta Psychiatr Scand* 129: 180-92, 2014.
  61. Danese A, Caspi A, Williams B, y col. *Biological embedding of stress through inflammation processes in childhood*. *Mol Psychiatry* 16: 244-6, 2011.
  62. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, y col. *Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment*. *Arch Gen Psychiatry* 65: 409-515, 2008.
  63. Taylor SE, Lehman BJ, Kiefe CI, Seeman TE. *Relationship of early life stress and psychological functioning to adult C-reactive protein in the coronary artery risk development in young adults study*. *Biol Psychiatry* 60: 819-24, 2006.
  64. Slopen N, Lewis TT, Gruenewald TL, y col. *Early life adversity and inflammation in African Americans and whites in the midlife in the United States survey*. *Psychosom Med* 72: 694-701, 2010.
  65. Pace TW, Wingenfeld K, Schmidt I, y col. *Increased peripheral NF- $\kappa$ B pathway activity in women with childhood abuse-related posttraumatic stress disorder*. *Brain Behav Immun* 26: 13-7, 2012.
  66. Mitchell JP, Carmody RJ. *NF- $\kappa$ B and the transcriptional control of inflammation*. *Int Rev Cell Mol Biol* 335: 41-84, 2018.
  67. Kiecolt-Glaser JK, Gouin JP, Weng NP, y col. *Childhood adversity heightens the impact of later-life caregiving stress on telomere length and inflammation*. *Psychosom Med* 73: 16-22, 2011.
  68. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, y col. *Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress*. *Am J Psychiatry* 163: 1630-3, 2006.
  69. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, y col. *Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults*. *Neuropsychopharmacology* 35: 2617-23, 2010.
  70. Miller GE, Chen E. *Harsh family climate in early life presages the emergence of a proinflammatory phenotype in adolescence*. *Psychol Sci* 21: 848-56, 2010.
  71. Miller GE, Chen E, Fok AK, y col. *Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling*. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 14716-21, 2009.
  72. D'Elia ATD, Matsuzaka CT, Neto JBB, y col. *Childhood sexual abuse and indicators of immune activity: a systematic review*. *Front Psychiatry* 9: 354, 2018.
  73. Dougherty LR, Klein DN, Davila J. *A growth curve analysis of the course of dysthymic disorder: the effects of chronic stress and moderation by adverse parent-child relationships and family history*. *J Consult Clin Psychol* 72: 1012-21, 2004.

74. Fagundes CP, Bennett JM, Derry HM, Kiecolt-Glaser JK. *Relationships and inflammation across the lifespan: Social developmental pathways to disease*. Social Personal Psychol Compass 5: 891-903, 2011.
75. Danese A, McEwen BS. *Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease*. Physiol Behav 106: 29-39, 2012.
76. Hong JY, Lim J, Carvalho F, y col. *Long-term programming of CD8 T cell immunity by perinatal exposure to glucocorticoids*. Cell 180: 847-61, 2020.
77. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio C, y col. *Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse*. Nature Neurosci 12: 342-8, 2009.
78. Bauer ME, De La Fuente M. *The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence*. Mech Ageing Dev 158: 27-37, 2016.
79. Wright RJ. *Epidemiology of stress and asthma: from constricting communities and fragile families to epigenetics*. Immunol Allergy Clin North Am 31: 19-39, 2011.
80. Seo MK, Kim SG, Seog DH y col. *Effects of early life stress on epigenetic changes of the glucocorticoid receptor 1(7) promoter during adulthood*. Int J Mol Sci 2020 21: 6331, 2020.
81. Watkeys OJ, Kremerskothen K, Quidé Y, y col. *Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) DNA methylation in association with trauma, psychopathology, transcript expression, or genotypic variation: a systematic review*. Neurosci Biobehav Rev 95: 85-122, 2018.
82. Szyf M. *The epigenetics of perinatal stress*. Dialogues Clin Neurosci 21: 369-78, 2019.
83. Ramo-Fernández L, Boeck C, Koenig AM, y col. *The effects of childhood maltreatment on epigenetic regulation of stress-response associated genes: an intergenerational approach*. Sci Rep 9: 983, 2019
84. Miller G, Chen E. *Unfavorable socioeconomic conditions in early life presage expression of proinflammatory phenotype in adolescence*. Psychosom Med 69: 402-9, 2007.
85. Bai M, Zhu X, Zhang Y, y col. *Abnormal hippocampal BDNF and miR-16 expression is associated with depression-like behaviors induced by stress during early life*. PLoS One 7: e46921, 2012.
86. Bustamante AC, Aiello AE, Galea S, y col. *Glucocorticoid receptor DNA methylation, childhood maltreatment and major depression*. J Affect Disord 206: 181-8, 2016.
87. Kang HJ, Kim JM, Stewart R, y col. *Association of SL-C6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 44: 23-8, 2013.
88. Ouellet-Morin I, Wong CC, Danese A, y col. *Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: a longitudinal study of discordant monozygotic twins*. Psychol Med 43: 1813-23, 2013.
89. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. *Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene*. Biol Psychiatry 65: 760-9, 2009.
90. Tyrka AR, Parade SH, Welch ES, y col. *Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders*. Transl Psychiatry 6: e848, 2016.
91. Zhang Y, Wang Y, Wang L, y col. *Dopamine receptor D2 and associated microRNAs are involved in stress susceptibility and resistance to escitalopram treatment*. Int J Neuropsychopharmacol 18: pyv025, 2015.
92. van Bodegom M, Homberg JR, Henckens MJAG. *Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure*. Front Cell Neurosci 11: 87, 2017.
93. Babicola L, Ventura R, D'Addario SL, y col. *Long term effects of early life stress on HPA circuit in rodent models*. Mol Cell Endocrinol 521: 111125, 2020.
94. Lovallo WR, Farag N, Sorocco KH, y col. *Lifetime adversity leads to blunted stress axis reactivity: studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project*. Biol Psychiatry 71: 344-9, 2012.
95. Schwaiger M, Grinberg M, Moser D, y col. *Altered stress-induced regulation of genes in monocytes in adults with a history of childhood adversity*. Neuropsychopharmacology 41: 2530-40, 2016.
96. Ataka K, Asakawa A, Nagaishi K, y col. *Bone marrow-derived microglia infiltrate into the paraventricular nucleus of chronic psychological stress-loaded mice*. Plos One 8: e81744, 2013.
97. Brevet M, Kojima H, Asakawa A, y col. *Chronic foot-shock stress potentiates the influx of bone marrow-derived microglia into hippocampus*. J Neurosci Res 88: 1890-7, 2010.
98. Jung SH, Wang Y, Kim T, y col. *Molecular mechanisms of repeated social defeat-induced glucocorticoid resistance: role of microRNA*. Brain Behav Immun 44: 195-206, 2015.
99. Logan AC, Selhub EM. *Vis Medicatrix naturae: does nature "minister to the mind"?* Biopsychosoc Med 6: 11, 2012.
100. Reddaway J, Brydges NM. *Enduring neuroimmunological consequences of developmental experiences: From vulnerability to resilience*. Mol Cell Neuroscience 109: 103567, 2020.

101. Brown RC, Witt A, Fegert JM, y col. *Psychosocial interventions for children and adolescents after man-made and natural disasters: A meta-analysis and systematic review*. Psychol Med 47: 1893-905, 2017.
102. Fritz J, de Graaff AM, Caisley H, y col. *A systematic review of amenable resilience factors that moderate and/or mediate the relationship between childhood adversity and mental health in young people*. Front Psychiatry 9: 230: 1-17, 2018.
103. Ortiz R, Sibinga EM. *The role of mindfulness in reducing the adverse effects of childhood stress and trauma*. Children (Basel) 4: 16: 1-19, 2017.
104. Sciaraffa MA, Zeanah PD, Zeanah CH. *Understanding and promoting resilience in the context of adverse childhood experiences*. Early Childhood Education J 46: 343-53, 2018.
105. Black DS, Slavich GM. *Mindfulness meditation and the immune system: A systematic review of randomized controlled trials*. Ann N Y Acad Sci 1373: 13-24, 2016.
106. Goldberg SB, Tucker RP, Greene PA, y col. *Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis*. Clin Psychol Rev 59: 52-60, 2018.
107. Schakel L, Veldhuijzen DS, Cromptvoets PI, y col. *Effectiveness of stress-reducing interventions on the response to challenges to the immune system: a meta-analytic review*. Psychother Psychosom 88: 274-86, 2019.
108. Ayling K, Kanchan S, Vedhara K. *Effects of brief mood-improving interventions on immunity: a systematic review and meta-analysis*. Psychosom Med 82: 10-28, 2020.
109. Fancourt D, Ockelford A, Belai A. *The psychoneuroimmunological effects of music: a systematic review and a new model*. Brain Behav Immun 36: 15-26, 2014.
110. Chanda ML, Levitin DJ. *The neurochemistry of music*. Trends Cogn Sci 17: 179-93, 2013.

---

**Nota del Director:** El Dr. Bottasso ha sido reconocido recientemente como Médico Distinguido de la ciudad de Rosario por el Concejo Deliberante. Es miembro de número de la Academia de Ciencias Médicas de la Provincia de Santa Fe.

---