

Capítulo 5

Relación del estrés con la inmunosupresión en adultos. Revisión sistemática

Relationship of stress with
immunosuppression in adults.
Systematic review

Felipe Andrés Cordero Nieto^{1*}, Yolanda María Malavé Pérez²

¹ felipeandresc2000@hotmail.com, Cuenca, Ecuador, <https://orcid.org/0009-0000-8951-6473>

² yolandamalavep@gmail.com, Azogues, Ecuador, <https://orcid.org/0000-0002-1632-0864>

* Correspondencia: felipeandresc2000@hotmail.com



DOI:

<https://doi.org/10.58995/lb.redlic.19.165>

1. Introducción

A principios del siglo XX Hans Selye; reconocido investigador y endocrinólogo describió al estrés como un síndrome de adaptación orgánica general frente a situaciones adversas, que se manifiestan en los sistemas fisiológicos del organismo. (1) El sistema inmunológico resguarda al organismo de infecciones, lesiones y amenazas a su integridad. Su actividad innata se activa de forma veloz, y tiene una acción amplia en contra diversos patógenos, mientras que su función adaptativa establece una respuesta tardía específica para un determinado agente lesivo. (2)

Estudios recientes han demostrado que para que se efectúe una respuesta óptima ante el estrés se requiere de la interacción conjunta de señales cruzadas entre el sistema nervioso central (SNC), el sistema inmunológico y el sistema endócrino. Las principales vías neurológicas a través de las cuales el estrés puede afectar las funciones inmunitarias son: el eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal (HPA), hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG), y la vía medular-simpática-suprarrenal, que inician la liberación de los mediadores del estrés. (3)

Anteriormente, se introdujo el término Psiconeuroinmunología (PNI), como un campo de investigación interdisciplinario para definir la forma en que interactúan los procesos psicológicos, neuronales e inmunológicos. (4) Este concepto actualmente se ha ampliado, para incluir la función endócrina, dando lugar a la Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE), que se enfoca en el estudio e investigación de los procesos psíquicos, en relación con los sistemas; psicológico, nervioso, inmunológico y endócrino. (5)

2. Fundamento teórico

Este capítulo de libro se enfoca en una exhaustiva revisión de la literatura científica en las destacadas bases de datos Scopus, Pubmed y Google Scholar con el propósito de explorar la relación entre el estrés y la inmunosupresión en adultos. Para esta búsqueda, se emplearon términos clave específicos. En Scopus, se utilizaron las siguientes palabras clave: 'Psychological stress,' 'Relationship,' e 'Immunosuppression'. En Pubmed, se seleccionaron las palabras clave: 'Stress,' 'Immune system,' 'Psychoneuroimmunology,' y 'Psychoneuroinmunoendocrinology'. En Google Scholar, se recurrió a las palabras clave: 'Inmunosupresión,' 'Estrés crónico,' 'Psiconeuroinmunología,' y 'Neuro-inmunología'.

Criterios de inclusión:

- Artículos originales.
- Estudios de caso.
- Artículos publicados en el período 2018 - 2023.
- Investigaciones empíricas.
- Estudios pertenecientes al área de medicina, neurociencias, bioquímica, genética, inmunología, psiquiatría y psicología.
- Investigaciones en idioma inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Tesis y/o investigaciones de pregrado.
- Investigaciones en idiomas distintos a inglés y español.
- Estudios publicados en años anteriores a 2018.
- Revisiones sistemáticas.
- Entrevistas a profesionales de la salud.

En Scopus se encontraron 45 artículos tras haber utilizado los siguientes filtros: artículos publicados entre los años 2018 – 2023, idioma inglés y español, artículos de libre acceso, y área de estudio de medicina, neurociencias, inmunología, psicología, bioquímica y genética. En Pubmed se obtuvo 33 artículos con los criterios: idiomas inglés y español, últimos cinco años de publicación y libre acceso. En Google Scholar se obtuvo 6 artículos con los criterios: artículos 2018 – 2023, inglés y español, y artículos de libre acceso. En todas las bases de datos se procedió a descartar manualmente aquellos estudios que no cumplieran con los criterios de inclusión, además se eliminaron 7 artículos repetidos en las bases de datos.

Finalmente, se obtuvo los artículos de utilidad después de analizar los resultados de búsqueda, teniendo como resultado 29 artículos; 8 de Scopus, 15 de Pubmed y 6 de Google Scholar.

Inmunidad y estrés

El estrés emocional, y la inmunidad son un estudio de relevancia en la actualidad, debido a su compleja interacción. (6) Durante un estímulo de estrés emocional, en el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, el sistema nervioso autónomo, y el sistema inmunológico se producen cambios bioquímicos importantes que se hacen presentes mediante biomarcadores como: hormona liberadora de corticotropina (CRH), adenocorticotropina (ACTH), hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona estimuladora de la tiroides (TSH), cortisol, vasopresina, eritropoyetina, linfocitos T, linfocitos B, prostaglandinas, adrenalina, alfa-amilasa, dehidroepiandrosterona (DHEA), células natural killer (NK) citocinas proinflamatorias e inmunoglobulinas. (7) (8)

Un individuo sometido a estrés emocional constante, desarrollará una activación crónica de los procesos inflamatorios. (9) Se ha demostrado que la activación continua de las citoquinas y factores proinflamatorios puede producir alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica, noradrenérgica, glutamatérgica y gabaérgica; imprescindibles en la regulación de la respuesta inmune, así

como cambios en las concentraciones de ciertos metabolitos en la vía triptófano-quinurenina; estudiada en la fisiopatología de trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos. (10)

Históricamente se demostró en estudios iniciales sobre el estrés; que la respuesta orgánica defensiva que genera el estímulo del estrés inicia tras la activación de macrófagos tisulares y mastocitos, que inducen la producción de Interleucina 1 (IL1), IL6 e IL8, junto con metabolitos del ácido araquidónico como prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y lipoxinas, así como el factor de necrosis tumoral (TNF), siendo esta la teoría inflamatoria del estrés, que describió la complementariedad nerviosa e inmunológica a través de vías de transmisión de señales inmunomoduladoras. (11)

El modelo de carga alostática es esencial para explicar la fisiopatología de la inmunosupresión ocasionada por estrés crónico, debido a que como medida defensiva el organismo busca un equilibrio a través de sus mecanismos regulatorios fisiológicos -que se traducen en la homeostasis-, a través de mecanismos compensatorios o adaptativos (alostásis), que incluyen a la psique, y a los sistemas: nervioso, endócrino e inmune. Cuando existe estrés de forma prolongada, y se sobrepasa el umbral de carga alostática se evidencia una desregulación de los mediadores de la alostásis, con una consecuente respuesta patológica. (12)

Surgió evidencia complementaria que describió la activación de la enzima indolamina 2,3 dioxigenasa, propia de la ruta metabólica de quinurenina e imprescindible en la síntesis y activación del ácido quinolínico, responsable de la disminución constante y progresiva de serotonina. A su vez el ácido quinolínico participa en la activación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del sistema nervioso central que predisponen a una hiperactividad del eje HPA, y estimulan la producción de interleuquinas, contribuyendo al estado inflamatorio crónico del individuo. (13)

Estudios posteriores enfocados en ampliar los conocimientos sobre las bases biológicas del estrés definieron la acción hipotalámica al producir CRH, que

al interactuar sobre la adenohipófisis libera ACTH y consecuentemente cortisol, siendo esta hormona inmunosupresora frente a la acción de macrófagos y linfocitos. (14) Se han observado respuestas inmunológicas anormales cuando este mecanismo se activa de forma repetida a lo largo del tiempo; como incremento del número de leucocitos circulantes, linfopenia, respuestas ineficaces a los mitógenos y disminución de fagocitosis en los neutrófilos. (15) Así mismo, se demostró que la desregulación del eje HPA ocurre cuando los glucocorticoides no logran controlar la inflamación existente luego de la exposición crónica al estrés. (16)

En el contexto de estrés crónico, las hormonas sexuales como: estrógenos, progesterona y testosterona ejercen su participación en la inmunomodulación, al ser producidas por la acción conjunta del eje HPG al activar la producción de DHEA, GnRH y por lo tanto de FSH y LH. (17) Se ha comprobado que las hormonas sexuales, principalmente los estrógenos influyen directamente en el recuento total de neutrófilos y en su funcionamiento, como es el caso de la modulación del reclutamiento de neutrófilos, producción de anión superóxido (crucial en los procesos de estrés oxidativo), y de mieloperoxidasa. Se ha descrito recientemente que la progesterona ejerce acciones diversas sobre el sistema inmunológico al disminuir la producción y proliferación de linfocitos, acelerar e inducir su mecanismo apoptótico, e inhibir la síntesis y funcionamiento de las células NK. (18)

Un nuevo concepto en la inmunosupresión ocasionada por estrés radica en que las vías de señalización de las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina) poseen relación directa con el curso del ciclo celular, y con la síntesis, proliferación y/o producción de citoquinas y anticuerpos, al demostrarse que los linfocitos B, y los linfocitos T - CD4 y CD8 respondieron a la señalización adrenérgica debido a los receptores adrenérgicos presentes en sus membranas. Principio por el cual se describe una sobreestimulación inmunológica ante el estrés agudo, y un déficit inmune frente a estados de estrés crónico. (19)

Debido a que las fibras nerviosas simpáticas inervan los tejidos linfoides inmunitarios periféricos, incluyendo el bazo, ganglios linfáticos y médula ósea se produce una desregulación neurológica como respuesta al estrés crónico. (20)

3. Reflexiones Finales

Desde principios del siglo XX autores como Kraepelin, Wagner Von Jauregg y Hans Selye han dirigido sus investigaciones hacia una explicación fisiopatológica de los trastornos y alteraciones mentales, y sus manifestaciones clínicas. Se tenía como antecedente descubrimientos importantes sobre el sistema inmunológico y la teoría inflamatoria por Metchnikoff y Cohnheim. A partir del descubrimiento del microscopio se daba apertura a un nuevo campo de investigación a nivel celular. En la década de los noventa se contaba con estudios que relacionaban la teoría inmunológica inflamatoria con el estrés y la depresión como factores desencadenantes, es por ello que surgió la Psiconeuroinmunología como campo de investigación interdisciplinario para definir la forma en que interactúan los procesos psicológicos, neuronales e inmunológicos, para posteriormente incluir la función endócrina con la Psiconeuroinmunoendocrinología.

Del análisis de los estudios se puede observar que la teoría inflamatoria es el punto de partida para las alteraciones sistémicas ocasionadas por estrés crónico, teniendo como resultado a largo plazo patologías mentales y alteraciones en los componentes celulares del sistema inmunológico. Los estudios concuerdan en que las principales vías neurológicas a través de las cuales el estrés puede afectar las funciones inmunitarias son: el eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal (HPA), hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG), y la vía medular-simpática-suprarrenal, que inician la liberación de los mediadores del estrés. La alostásis, sin embargo, a pesar de ser la explicación fisiopatológica del fallo en el umbral de respuesta defensiva ante el estrés no se menciona con frecuencia en los estudios, por lo que se recomienda en futuras intervenciones enfocar más la investigación hacia su descripción y funcionamiento.

El estudio de la participación hormonal en el estrés ha tenido muchos avances a lo largo del tiempo, con biomarcadores como: hormona liberadora de corticotropina (CRH), adenocorticotropina (ACTH), hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormonas sexuales, hormona estimuladora de la tiroides (TSH), cortisol, vasopresina y eritropoyetina, siendo las más influyentes en los estudios el cortisol y las hormonas sexuales, debido a su mecanismo de acción frente al estrés.

La inmunosupresión ocasionada por la activación crónica de catecolaminas por estrés se ha demostrado actualmente y continúa en investigación, por lo que la información recopilada en este estudio puede ser tomada como referencia de futuras investigaciones. A pesar de los avances en el estudio de la neuro-inmunomodulación, y de que se mencionen en los estudios en cuestión; no existe suficiente evidencia que respalde la acción o participación en el estrés crónico de las vías neuronales: gabaérgica y glutamatérgica, y su posible repercusión en la función inmunológica.

4. Conclusiones

El estudio exhaustivo del funcionamiento de los diferentes sistemas del ser humano ha permitido argumentar que para su correcto funcionamiento se complementan en una acción conjunta para que se dé la homeostasis. Se ha demostrado que el estímulo de estrés ocasiona una respuesta psicológica, neurológica, endócrina e inmunológica, que continúa en constante estudio e investigación debido a su complejidad. La inmunosupresión, por lo tanto, está directamente relacionada con el estímulo de estrés crónico debido a los diferentes biomarcadores que se producen. La información recopilada en el presente estudio se podrá tomar como punto de partida para futuras investigaciones, debido a los constantes avances investigativos de la Psiconeuroinmunoendocrinología.

La medicina preventiva ha tenido múltiples avances a nivel mundial, sin embargo, el manejo preventivo a nivel psicológico no se ha implementado en la mayoría de los sistemas sanitarios. El manejo oportuno del estrés es imprescindible para prevenir cuadros de inmunosupresión, depresión, entre otras patologías.

Contribución de autores

1 FACN: recolección y selección de datos, análisis de estudios seleccionados, argumentación teórica, redacción de resultados y discusión, elaboración de conclusiones.

2 YMMP: contextualización de contenido, organización de conceptos, revisión y corrección global del estudio.

Fuente de financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

Conflicto de intereses

No existen conflictos profesionales, personales, financieros, o de otra índole.

Referencias

1. Vasile C. Mental health and immunity (Review). *Exp Ther Med*. 14 de octubre de 2020;20(6):1-1.
2. Bower J.E., Radin A., Kuhlman K.R. Psychoneuroimmunology in the time of COVID-19: Why neuro-immune interactions matter for mental and physical health. *Behav Res Ther*. julio de 2022;154:104104.
3. Fali T., Vallet H., Sauce D. Impact of stress on aged immune system compartments: Overview from fundamental to clinical data. *Exp Gerontol*. mayo de 2018;105:19-26.
4. Seizer L., Schubert C. On the Role of Psychoneuroimmunology in Oral Medicine. *Int Dent J*. diciembre de 2022;72(6):765-72.
5. Ortega M.A., García-Montero C., Fraile-Martínez O., Álvarez-Mon M.A., Gómez-Lahoz AM, Lahera G, et al. Immune-Mediated Diseases from the Point of View of Psychoneuroimmunoendocrinology. *Biology*. 28 de junio de 2022;11(7):973.
6. Wang W., Lin W., Chen G., You Z. History and main research of psychoneuroimmunology in China. *Brain Behav Immun - Health*. diciembre de 2022;26:100562.
7. Vožeh F. Immunity – a Significant Pathogenic Factor as Well as an Integral Part of the Psychoneuroendocrine-Immune Regulations. *Physiol Res*. 30 de abril de 2018;165-73.
8. Soliemanifar O., Soleymanifar A., Afrisham R. Relationship between Personality and Biological Reactivity to Stress: A Review. *Psychiatry Investig*. 25 de diciembre de 2018;15(12):1100-14.

9. Lasselin J., Schedlowski M., Lekander M., Hadamitzky M. Editorial: Clinical Relevance of the Immune-to-Brain and Brain-to-Immune Communications. *Front Behav Neurosci.* 11 de enero de 2019;12:336.
10. Gostner J.M., Geisler S, Stonig M., Mair L, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Tryptophan Metabolism and Related Pathways in Psychoneuroimmunology: The Impact of Nutrition and Lifestyle. *Neuropsychobiology.* 2020;79(1):89-99.
11. Rademacher L., Lasselin J., Karshikoff B., Hundt J.E., Engler H., Lange T. Editorial: The Different Faces of Sickness. *Front Psychiatry.* 31 de agosto de 2021;12:735337.
12. Soria V., Uribe J., Salvat-Pujol N., Palao D., Menchón J.M., Labad J. Psiconeuroinmunología de los trastornos mentales. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* abril de 2018;11(2):115-24.
13. Ramírez L.A., Pérez-Padilla E.A., García-Oscos F., Salgado H., Atzori M, Pineda JC. Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. *Biomédica.* 1 de septiembre de 2018;38(3):437-50.
14. Marinello Z., Fernández C. De la mente a la célula, la psiconeuroinmunoendocrinología - From the mind to the cell, the psychoneuroimmunoendocrinology. 2018;43(6):9.
15. Koonsman J. Inflammation and Depression: A Nervous Plea for Psychiatry to Not Become Immune to Interpretation. *Pharmaceuticals.* 14 de febrero de 2019;12(1):29.

16. Kautz M.M. Applications of psychoneuroimmunology models of toxic stress in prevention and intervention efforts across early development. *Brain Behav Immun - Health*. octubre de 2021;16:100322.
17. Cubela FJM, Gamboa LRC, Antonio F, Labrada M. EL ESTRÉS EN EL TIMO Y LA RESPUESTA INMUNE, UNA REVISIÓN DESDE LA PSICOINMUNOENDOCRINOLOGÍA.
18. Valentina A., Analy J., Luz M., Soledad M., Andrea M. Linfocitos B, estrógenos y progesterona.
19. Vicente Tintero C. Control de la Inmunidad a través de los Ritmos Circadianos del Sistema Adrenérgico. *MoleQla Rev Cienc Univ Pablo Olavide*. 2022;(44):7.
20. Zhang L., Pan J., Chen W., Jiang J., Huang J. Chronic stress-induced immune dysregulation in cancer: implications for initiation, progression, metastasis, and treatment.