

LA REGULACIÓN PSICONEUROENDOCRINA DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Alcides A. Greca*

Introducción

A medida que avanza el desarrollo filogenético de los seres vivos, las características estructurales y funcionales de los mismos se hacen complejas y aparecen los mecanismos de regulación. Tales mecanismos no solamente controlan el funcionamiento de los diferentes sistemas sino también los adaptan a los estímulos que reciben del medio interno y externo. Los sistemas reguladores por excelencia son el nervioso y el endocrino y ambos interactúan entre sí.

Actualmente existen numerosas comunicaciones acerca de la influencia de los mecanismos psicoemocionales sobre diversos procesos relacionados con la actividad del sistema inmune como por ejemplo potenciación de la actividad de enfermedades del colágeno, de neoplasias y también de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, etc.

En este trabajo nos ocuparemos del análisis de la correlación anátomo-funcional de los sistemas nervioso y endocrino y de la influencia que ejercen sobre éstos los mecanismos psicológicos.

La unidad hipotálamo-hipofisaria

Es la estructura donde convergen el sistema nervioso central (hipotálamo) y el sistema endocrino (hipófisis) y tiene a su cargo la regulación general a través de neurotransmisores (NT), neuromoduladores (NM) y hormonas (H).

La conducción nerviosa se produce por medio de la propagación del impulso por despolarización de la membrana de la neurona presináptica siguiendo el trayecto dendrita-axón-terminal sináptico y provocando desde este último la liberación de sustancias almacenadas al espacio sináptico. Cuando estas sustancias generan respuestas rápidas de las células efectoras actuando en receptores específicos, se denominan NT y NM cuando generan procesos más lentos que modifican o modulan el potencial de membrana de la neurona en respuesta a un estímulo determinado. El flujo axónico, vehiculizado a través de microtúbulos y microfilamentos es en general centrífugo pero en condiciones especiales también puede ser centripeto.

Los NT empaquetados en el terminal neuronal pueden ser liberados: a) al espacio sináptico (neurotransmisión) o al lecho capilar (neurosecreción). El efecto ejercido por los NM se produce por la unión a receptores de membrana presentes en el terminal por un mecanismo no genómico ya que su actividad induce una modificación de la membrana para que se libere el NT específico de la neurona involucrada. A partir de allí el NT puede ser

* Profesor Titular de Clínica Médica (UNR)

Dirección postal: Entre Ríos 190 – 7° B (2000) Rosario

Dirección electrónica: algreca@arnet.com.ar

recaptado para ser almacenado en vesículas y reutilizado o bien inactivado enzimáticamente. Tanto los NT como los NM son sustancias de origen peptídico (neuropéptidos).¹ Otros péptidos derivados del sistema inmunológico (citoquinas) actúan como neuroinmunotransmisores (NIT) y algunas de estas sustancias, juntamente con mediadores y hormonas son utilizadas simultáneamente por los sistemas neuroendocrino e inmune coexistiendo en el tejido linfático, el endocrino y el neural. Todos estos mediadores intracelulares interactúan a nivel subcelular.^{2,3}

El hipotálamo es una estructura de origen diencefálico dividida en tres zonas. La anterior o supraquiasmática contiene los núcleos supraóptico y paraventricular cuyos axones constituyen el haz hipotálamo-hipofisario que termina en la hipófisis posterior o neurohipófisis. En la zona media los núcleos dorsomedial, ventromedial y arcuato tienen sus axones en contacto con los capilares de la eminencia media, donde nace el tallo hipofisario. Finalmente en la zona posterior,

se reconocen los núcleos de la amígdala de función no del todo conocida en la regulación neuroendocrina.

La adenohipófisis (hipófisis anterior) se origina en una evaginación de la bolsa de Rathke en el ectodermo bucal y la neurohipófisis lo hace a partir de una evaginación del piso del 3º ventrículo (ectodermo neural). Se puede decir que la neurohipófisis es una prolongación del hipotálamo hacia la silla turca.

La conexión neurovascular entre la unidad hipotálamo-hipofisaria y la circulación sistémica (a través de la cual aquélla regula el resto del sistema endocrino) se hace a través de los sistemas porta hipotálamo-hipofisarios. Las arterias hipofisarias son ramas de la carótida interna; la hipofisaria superior se ramifica en un plexo primario en la región de la eminencia media y desde allí se resume en 10 a 15 vasos venosos que transitan por el tallo hipofisario y al llegar al lóbulo anterior se vuelve a ramificar en un nuevo plexo capilar (secundario). A este sistema se lo denomina "sistema portal largo". A su vez, la arteria hipofisaria inferior se dirige hacia la neurohipófisis y allí se ramifica en unos pocos vasos (plexo capilar primario) reuniéndose para dirigirse a la adenohipófisis donde vuelve a capilarizarse en una red secundaria ("sistema portal corto"). El sistema portal largo es la principal vía de regulación entre hipotálamo y adenohipófisis. Su interrupción provoca una desconexión funcional adenohipofisaria pero no la necrosis de esta parte de la glándula, ya que la circulación nutricia le llega a través del sistema portal corto.⁴

Las hormonas producidas por el hipotálamo con función reguladora son las que se esquematizan en el siguiente cuadro.

HORMONA	ACCIÓN	LUGAR DE SÍNTESIS
Liberadora de corticotrofina (CRH) paraventricular	Estimula secreción de ACTH	Núcleo
Liberadora de somatotrofina (GH-RH) arcuato	Estimula secreción de GH	Núcleo
Liberadora de gonadotrofinas (Gn-RH)	Estimula secreción de FSH y LH	Área preóptica
Liberadora de tirotrófina (TRH) hipotalámica ant.	Estimula secreción de TSH y prolactina	Área
Péptido vasointestinal (VIP)	Estimula secreción de Prol	
Dopamina (DA) paraventr.	Inhibe la secreción de Prol	N. arcuato y
Somatostatina (SS) SNC	Inhibe la secreción de GH	Ampliamente en

Además el hipotálamo produce otras sustancias peptídicas reguladoras a distintos niveles.

NEUROTRANSMISORES	OTROS PÉPTIDOS
Adrenalina	Vasopresina (ADH/AVP)
Noradrenalina	Ocitocina
Serotonina	Encefalinas
Acetilcolina	Sustancia P
GABA*	Neurotensina
Aminoácidos excitatorios	CCK*

* GABA: Ácido Gamma aminobutírico; CCK: colecistoquinina

La neurohipófisis libera fundamentalmente las hormonas peptídicas hipotalámicas vasopresina y ocitocina, mientras que la adenohipófisis produce la secreción de diversas hormonas como se esquematiza a continuación:

HORMONA HIPOFISARIA	HORMONA LIBERADORA	HORMONA INHIBIDORA
Derivadas de la Proopiomelanocortina (POMC)		
□ Melanotropina (□ MSH)	MRF	MIF
Adrenocorticotrofina (ACTH)	CRH	
□ Lipotropina (□ LPH)		
□ Endorfina (□ LPH 61-91)	CRH?	
Hormonas Glicoproteicas		
Foliculoestimulante (FSH)	Gn-RH	
Luteinizante (LH)	Gn-RH	
Tirotrófina (TSH)	TRH	
Somatomamotrofinas		
Prolactina (Prol)	VIP y TRH	DA
Somatotrofina (GH)	GH-RH	SS

Entre hipotálamo, hipófisis y glándulas periféricas se establecen mecanismos regulatorios conocidos como de retroalimentación o feedback. Una hormona liberadora hipotalámica llega a la célula específica en la hipófisis y promueve su secreción hormonal. La trofina hipofisaria ejercerá su efecto en la correspondiente glándula periférica y por otro lado inhibirá al hipotálamo frenando dicha secreción (servomecanismo o mecanismo de retroalimentación corto). La hormona liberada por la glándula periférica a su vez, además de actuar sobre su célula efectora inhibirá la liberación de la trofina hipofisaria y también podrá inhibir la hormona liberadora del hipotálamo (mecanismo de retroalimentación largo). Este último podrá ser inhibitorio en la mayoría de los casos (negativo) y también estimulante (positivo) en algunas situaciones como lo que ocurre con el eje gonadotrófico en el día de la ovulación.^{4,5}

El sistema inmunológico

El sistema inmunológico está innervado por nervios simpáticos, fibras colinérgicas y sensoriales y sus células están expuestas a las sustancias circulantes antes mencionadas. Además existe una síntesis y liberación de hormonas en células del sistema inmune (ACTH linfocitaria) que regulan en forma paracrina/autocrina la función inmunológica. Las células del sistema endocrino por su parte, producen citoquinas inflamatorias que modulan la secreción de otras células endocrinas. Este es el caso de las células foliculoestelares y endocrinas de la hipófisis, las glomerulosas y cromafines de la adrenal, las de los islotes pancreáticos y las células gonadales (Sértoli, Leydig, teca y granulosa ovárica). Asimismo se han detectado distintas citoquinas (interleuquinas 2, 3, 6, 8 y 12, gamma interferón, factores estimulantes de granulocitos) en neuronas del hipocampo, del hipotálamo y en células gliales.^{2,3}

Las citoquinas son sustancias proteicas de función hormonal que reciben distintos nombres según las células que las segregan (linfoquinas por linfocitos, monoquinas por monocitos, interleuquinas por leucocitos con interacción entre ellos). Se producen durante la activación y la fase efectora de la inmunidad innata y de la adquirida e intervienen tanto en la inflamación como en la regulación de la respuesta inmune. La secreción es un proceso autolimitante que se inicia a partir de un disparador como por ejemplo lipopolisacáridos bacterianos o productos virales, que da lugar a una nueva transcripción génica con un ARN_m codificador de citoquinas muy inestable. La secreción y liberación es rápida y los efectos se pueden producir sobre la misma célula blanco como así también sobre otras células regulando positiva o negativamente (es decir, estimulando o inhibiendo) la producción de otras citoquinas. La duración de este efecto es variable (minutos, horas, días). Actualmente se conocen los orígenes y funciones de las principales citoquinas (ver tabla).⁶

El interferón (IFN) de tipo I se subdivide en varias clases que reconocen como señal de síntesis la infección viral. Su acción fundamental es la inhibición de la replicación del virus en la célula infectada y la protección de las células colindantes, lo cual se denomina "estado antiviral". Asimismo, el IFN aumenta la acción lítica de las células NK y modula la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) aumentando las de clase I e inhibiendo las de clase II. Los linfocitos T citotóxicos reconocen a los antígenos extraños unidos a las moléculas de clase I del CMH. Así, el interferón activa la fase efectora de la inmunidad mediada por células y puede inhibir la fase de reconocimiento del antígeno y prevenir la activación de los linfocitos T helpers unidos a las moléculas de clase II del CMH. La proliferación celular también es inhibida por el IFN a través de las mismas enzimas que inhiben la replicación viral. Esta propiedad se ha utilizado terapéuticamente en el tratamiento de neoplasias como la leucemia de células vellosas y hemangiomas infantiles y también se utiliza IFN para tratar algunas formas de hepatitis viral y la esclerosis múltiple (IFN α).⁷

Nombre	Expresado en o secretado por	Función
IL 1	Macrófagos, cél. endoteliales	Inflamación
IL 2	Linfocitos T	Proliferación T
IL 4	Linfocitos T, mastocitos	Diferenciación TH2
IL 5	Linfocitos T, mastocitos	Activación eosinófilos, prod. Ig A
IL 6	Macrófagos, cél. endoteliales, linfocitos T	Prolif. linfocitos B, prot. fase aguda
IL 8	Monocitos, macrófagos, fibroblastos, cél. endot.	Inflamación aguda
IL 10	Macrófagos, linfocitos T	Inhib. IL12, expr. MHCII, inhib. TH1
IL 12	Macrófagos, dendríticas	IFN γ , diferenciación a TH1
TNF	Macrófagos, linfocitos T	Proinflamatoria
1NF α	Macrófagos	Antiviral
1NF β	Fibroblastos	Antiviral
1NF γ	Linfocitos T, NK	Inductor TH1, aumento procesamiento
TGF	Linfocitos T, macrófagos, otros	y presentación antigénica, proinflamatorio. Inductor de Ig A, supresor
CXCR1/2	Neutrófilos	Receptor IL 8
CXCR4	Linfocitos T, B, monocitos, neutrófilos	Reclutamiento linfocitos,
CCR 1	Linfocitos T, monocitos, basófilos, eosinófilos	VIH Inflamación (receptor MIP-1 α)
CCR 3	Linfocitos T, eosinófilos, basófilos	Hipersensibilidad tipo 1
CCR 5	Linfocitos T, monocitos	Inflamación, correceptor VIH
CCR 6	Linfocitos T, B, dendríticas	Tráfico celular
CCR 7	Monocitos, dendríticas	Tráfico celular

La interleukina 12 (IL 12) induce la producción de IFN γ por las células T y NK actuando como un factor de diferenciación sobre las células CD4⁺ productoras de IFN γ que colabora en la fagocitosis, y aumenta la capacidad citolítica de las células NK y T CD8⁺. La IL 12 recombinante se está utilizando como componente de vacunas con el fin de acelerar la protección mediada por inmunidad celular.⁸ Otras interleukinas (IL 15, 16, 17 y 18) se han identificado como proinflamatorias y moduladoras de la actividad inmunológica.^{9, 10, 11, 12}

El factor de necrosis tumoral (TNF) es el mediador más importante en la infección por bacterias gram negativas y otros microorganismos. Los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos estimulan las células fagocíticas mononucleares y producen una activación policlonal de las células B. Esta respuesta adaptativa puede sin embargo producir daño ante el exceso de LPS con

desencadenamiento de lesión tisular, coagulación intravascular diseminada, shock y muerte. En la reacción de Schwartzman el TNF es el principal mediador. A su vez, el IFN γ producido por las células T aumenta la síntesis de TNF a través de los fagocitos estimulados por LPS.¹³

La relación neuroendocrino-inmunológica

El SNC envía señales al sistema inmunológico a través del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal mediante la producción de hormonas y neurotransmisores; el sistema inmunológico emite a su vez sus propias señales mediante las citoquinas y el sistema nervioso simpático regula al sistema inmunológico por medio de los neurotransmisores adrenérgicos.

Los glucocorticoides son las sustancias efectoras de este mecanismo, que tienen a través de receptores específicos, múltiples efectos sobre las células y moléculas que actúan en la respuesta inmune.

Las citoquinas producidas en el sitio inflamatorio producen, actuando sobre el SNC los síntomas de enfermedad y la fiebre. Por otro lado, diversas estructuras nerviosas como glia, neuronas y macrófagos producen citoquinas que regulan la supervivencia y muerte de las células nerviosas. Esto explica el rol trascendente de tales citoquinas neurales en las manifestaciones del SIDA neurológico, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, el daño cerebrovascular y el neurotrauma.

El SNC actúa sobre la inmunidad a través de varios mecanismos: a) respuesta hormonal frente al stress con liberación de glucocorticoides, b) liberación de noradrenalina por el sistema nervioso autónomo, c) liberación de neuropéptidos (sustancia P) por los nervios periféricos, d) producción local de hormona liberadora de ACTH.¹⁴

En dosis fisiológicas (350-950 nmol/L), los corticoides liberados frente al stress físico o psicológico, modulan la transcripción génica involucrada en la respuesta inflamatoria, mientras que en dosis farmacológicas (suprafisiológicas) producen una total supresión de tal respuesta. Los glucocorticoides suprimen la transcripción de numerosas citoquinas proinflamatorias (IL 1, 2, 6, 8, 11 y 12), IFN γ y α ; mientras que estimulan a las antiinflamatorias IL 4 y 10). En estas condiciones, son capaces de reducir el número de monocitos circulantes, inhibir la secreción de IL, TNF y de los factores activadores de la quimiotaxis de los monocitos e impedir la síntesis de colagenasa, elastasa y activador del plasminógeno tisular.¹⁵

Por otra parte los glucocorticoides favorecen el cambio de linfocitos TH1 hacia TH2 mediante la disminución de citoquinas TH1 que favorecen la expresión de las TH2. La patente de sobreexpresión de linfocitos TH1 es característica de las enfermedades autoinmunes como diabetes tipo 1, artritis reumatoidea (AR), esclerosis múltiple (EM) y lupus eritematoso sistémico (LES). En mujeres embarazadas en el tercer trimestre, en que existe una hiperactividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, se ha observado una resistencia relativa a desarrollar enfermedades asociadas a TH1, mientras que el déficit de corticoides favorece la susceptibilidad a estas enfermedades.¹⁵

Diversos estudios han relacionado por ejemplo la aparición y evolución de enfermedades reumáticas autoinmunes con las distintas formas de stress (medido por tests debidamente validados). Así por ejemplo, el stress se ha relacionado con el agravamiento y la aparición de brotes en AR del adulto y juvenil (ARJ). En LES se han comunicado observaciones de relación entre stress menor y brotes de la enfermedad pero no existen grandes estudios evaluando esta problemática. También se ha correlacionado ampliamente a la fibromialgia con aspectos emocionales.¹⁶

¿Cómo interviene lo psicológico?

Las distintas formas de ansiedad y depresión son capaces de modificar la regulación del sistema neuro-inmuno-endocrino a través de varios mecanismos. El ejemplo más característico es el que desencadena la situación de stress, a la cual analizaremos con detalle y lo haremos relacionándola también con la depresión crónica.

Se denomina stress a la sensación de amenaza física o psíquica experimentada en forma aguda (duración de entre 2 días y 4 semanas) o sostenida (meses o años). Es importante destacar que es irrelevante que tal amenaza sea real o imaginaria; lo que cuenta es la vivencia del sujeto. En algunos casos el estímulo stressante es de tal magnitud que constituye una forma especial de los trastornos de ansiedad que recibe el nombre de stress post-traumático. Se denomina así a la sensación de intenso temor, desamparo u horror, que comienza poco tiempo después de una experiencia traumática, con remembranzas intrusivas recurrentes, sentimiento de culpa, trastorno del sueño, etc., con múltiples síntomas somáticos. El stress crónico suele estar asociado a distintas situaciones vivenciales, entre las cuales se destacan por su importancia la presión laboral, la desadaptación matrimonial y el bajo nivel socioeconómico.

El nexo entre la sensación de stress emocional y el sistema hipotálamo-hipófiso-adrenal es el sistema límbico mediante el cual se establece un nuevo eje más amplio denominado córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal (CLHHA).

El sistema límbico es una de las estructuras más arcaicas del neuroeje y está constituida por la amígdala (relacionada con el reconocimiento de lo externo) y el hipocampo (vinculado con los mecanismos de memoria afectiva y respuestas hormonales relacionadas). Frente a un estímulo o input hipocampo-amigdalino, estas estructuras envían la información a la corteza órbito-frontal previo filtro talámico. A partir de aquí se generan varias respuestas con distintos núcleos y vías involucradas, a saber: a) motora (lucha, huida, parálisis, desmayo) con participación del núcleo estriado, el sistema piramidal y el asta anterior medular; b) parasimpática con incontinencia fecal o urinaria (hipotálamo medial y núcleo dorsal del vago); c) simpática con sudoración, taquicardia, aumento de la presión arterial, midriasis y piloerección (hipotálamo lateral); d) hormonal con secreción de CRH y AVP (núcleo paraventricular hipotalámico).

Las hormonas del stress

Las respuestas hormonales al stress son múltiples involucrando la síntesis y liberación de ACTH, GH y Prol. Sin embargo, las hormonas más importantes liberadas en este proceso y en forma previa a las anteriores son la CRH y la AVP.

La CRH tiene su origen en el núcleo paraventricular del hipotálamo y en áreas límbicas y sus efectos fisiológicos son múltiples: anorexígeno, ansiógeno, disminución de la producción de ácido clorhídrico y del vaciamiento gástrico, disminución de la conducta sexual y la reproducción, aumento de la agresividad, de la actividad locomotora y liberación de catecolaminas, disminución del tiempo de sueño, inmunomodulación con aumento de interleukinas (IL-1, IL- 6) y TNF.

La AVP se produce en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y actúa sobre receptores en el SNC, riñón, corazón, hígado y músculo liso vascular. Su acción es regulada por neurotransmisores como la acetilcolina (facilitadora) y el GABA (inhibidor). Los efectos fisiológicos son estimulación de ACTH (vía CRH), vasoconstricción, regulación hidroelectrolítica, influencia sobre la memoria, sensibilidad al dolor, ritmos biológicos y sueño REM.

El fenotipo vulnerable

Sobre una base de vulnerabilidad genética, las experiencias traumáticas tempranas, incluso durante la vida intrauterina y durante la época de desarrollo van dando lugar a un fenotipo caracterizado por altos niveles de CRH cuyos cambios neurobiológicos son la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y del sistema nervioso autónomo. Estos individuos son particularmente predispuestos a sufrir trastornos de ansiedad o depresión. Es importante destacar

que los mencionados cambios neurobiológicos permiten establecer algunos criterios de semejanzas y diferencias entre distintas formas clínicas. Así, el stress agudo tiene un perfil semejante al trastorno de stress post-traumático y el stress crónico se parece mucho desde el punto de vista neurohormonal a la depresión endógena.

En el primero se observa: a) niveles bajos de cortisol, b) hiperrespuesta al test de supresión de dexametasona, c) grado máximo de inhibición del eje. Éste es como se dijo, también el patrón característico del stress post-traumático.

En el stress crónico como en la depresión, se pone de manifiesto, en cambio: a) hiperactividad del eje CLHHA, b) hiposensibilidad de los receptores cerebrales al feedback inhibitorio de los glucocorticoides y c) aumento marcado de la secreción de CRH.

En cuanto a los receptores de esteroides es importante destacar que en el hipocampo se encuentran de dos tipos: a) tipo I (McR), encargados de mantener el tono cortisolémico basal según el ritmo circadiano, producir respuestas de equilibrio ante estados de ansiedad, euforia y somnolencia y disminuir la actividad de los receptores de serotonina (5-HT 1A); y b) tipo II (GcR), caracterizados por activarse con concentraciones altas de cortisol, ser productores de la máxima inhibición del eje, activarse también en estados de disforia, alerta y en el sueño REM y activar asimismo los receptores 5-HT 2.

De tal manera y de acuerdo a los niveles de esteroides, se pueden dar las siguientes situaciones:

- Niveles bajos (sin activación de receptores): No se producen reacciones de afrontamiento ni regulaciones circadianas.
- Niveles normales (activación de McR): Ritmo esteroideo diario y respuesta de afrontamiento.
- Niveles altos (activación de GcR): Respuesta de stress.
- Niveles muy altos (activación máxima de GcR): Respuestas rígidas, no plásticas y desadaptativas (neurotoxicidad).¹⁷

El stress y el riesgo cardiovascular

Además de los fenómenos autoinmunes y de la predisposición a infecciones y activación de neoplasias en relación con el efecto inmunosupresor, desde un punto de vista teórico, el stress puede relacionarse también de varias maneras con el riesgo cardiovascular. A través de los mecanismos neurohormonales y de citoquinas antes descritas, es capaz de causar alteración de la función endotelial. El endotelio disfuncional produce predominantemente moléculas vasoconstrictoras, favorecedoras de la proliferación y el remodelado del músculo liso vascular y protrombóticas (angiotensina II, endotelina, tromboxano), mientras que en el endotelio normal predominan las moléculas vasodilatadoras, antiproliferativas y antitrombóticas (óxido nítrico, prostaciclina, bradikinina).

Stress y riesgo cardiovascular
<ul style="list-style-type: none">• Favorecimiento de conductas de riesgo (tabaquismo, alcoholismo, drogadicción, etc.)• Elevación de la presión arterial• Inducción de arritmias• Inducción de ruptura de placa• Inducción de vasoespasmo coronario• Inducción de trombosis

En situaciones de stress agudo severo como consecuencia de terremotos, atentados terroristas, grandes incendios, etc., estudios observacionales han establecido un aumento en la incidencia y morbimortalidad de infarto de miocardio, lo cual podría estar vinculado con los fenómenos antes mencionados.¹⁸

La aterosclerosis es hoy comprendida como un complejo proceso en donde las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (oxLDL) que son el core de las células espumosas, desencadenan una cascada que tiene numerosos puntos de contacto con la cascada inflamatoria y los fenómenos inmunomediados. Estas moléculas sufren una serie de procesos, a saber: a) glicosilación (en la diabetes), b) asociación con proteoglicanos, c) incorporación a los complejos inmunes.¹⁹ Estas moléculas son a su vez quimiotácticas para los monocitos y pueden favorecer la sobreexpresión de genes del factor estimulante de colonias de macrófagos y proteína quimiotáctica de los monocitos derivada de las células endoteliales.²⁰ De tal manera contribuyen a expandir la respuesta inflamatoria.

Los mediadores de inflamación como el TNF, la IL 1 y el factor estimulante de colonias de macrófagos favorecen la fijación de la LDL al endotelio y al músculo liso y facilitan la transcripción del gen del receptor para LDL.^{21, 22}

Conclusión

El ser humano es un sistema complejo donde lo medioambiental interactúa con lo biológico y determina los distintos tipos de respuesta. Así puede comprenderse que situaciones de stress, pánico, ansiedad en cualquiera de sus formas y depresión puedan ser desencadenantes o amplificadoras de estados de inmunodeficiencia que modifican la aparición y evolución de numerosas enfermedades y condicionan su morbimortalidad. El conocimiento de la conexión psico-neuro-inmuno-endocrina no solamente permitirá diseñar nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento sino que también nos hará capaces de comprender en profundidad el concepto de integración bio-psico-social.

Bibliografía:

1. Spinedi E, Chiasari A, Gaillard RC. Neuroendocrine-immune interactions. *Front. Horm. Res.* 29: 91-107, 2002.
2. Gaillard RC, Daneva T, Hadid R, Muller K, Spinedi E. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis of athymic Swiss nude mice: The implications of T lymphocytes in the ACTH release from immune cells. *Proc. New York Acad. Sci.* 80: 480-490, 1998.
3. Gaillard RC, Spinedi E, Chautard T, Pralong FP. Cytokines, leptin and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Ann. New York Acad. Sci.* 917: 647-657, 2000.
4. Moguilevsky JA. Fisiología endócrina y de la reproducción. 5ª ed. Buenos Aires, 2003.
5. Brann DW, Mahesh VB. Excitatory aminoacids: evidence for a role in the control of reproduction and anterior pituitary hormone secretion. *Endocrine Reviews* 18: 678, 1997.
6. Gaillard RC. Cytokines in the neuroendocrine system. *Int. Rev. Immunol.* 17: 181-216, 1998.
7. Farrar MA, Schreiber RD. The molecular cell biology of IF-gamma and its receptors. *Ann. Rev. Immunol.* 11: 571-611, 1993.
8. Trinchieri G. Interleukin 12, a pro-inflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Ann. Rev. Immunol.* 13: 251-276, 1995.
9. Liew FY, McInnes IB. Role of interleukin 15 and interleukin 18 in inflammatory responses. *Ann. Rheum. Dis.* 61: II 100-II 102, 2002.
10. Conti P, Kempuraj D, Kandere K, DiGioacchino M. Interleukin 16 network in inflammatory and allergy. *Allergy Asthma Proc.* 23: 103-108, 2002.
11. Aggarwal S, Gurney AL: IL 17: Prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol.* 71: 1-8, 2002.

12. Biet F, Loch C, Kremer L: Immunoregulatory functions of interleukin 18 and its role in defense against bacterial pathogens. *J. Mol. Med.* 80: 147-162, 2002
13. Vasalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factor. *Ann. Rev. Immunol.* 10: 411-452, 1992.
14. de Kloet ER. Stress in the brain. *Eur. J. Pharmacol.* 405: 187-198, 2000.
15. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 94: 557-572, 1998.
16. Herrmann M, Schölmerich J, Straub RH. Estrés y enfermedades reumáticas. *Rheum. Dis. Clin. N. Amer* (Edición española) 2: 767-794, 2000.
17. Greca A: Psiquis e hipertensión. *Boletín de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial* 3: 3-7, 2000.
18. Coelho R, Ramos E, Prata J, Maciel MJ, Barros H: Acute myocardial infarction: psychosocial and cardiovascular risk factors in men. *J. Cardiovasc. Risk* 6(3): 157-162, 1999.
19. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340: 115-126, 1999.
20. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low density lipoproteins. *Nature* 344: 254-257, 1990.
21. Hajjar DP, Haberland ME. Lipoprotein trafficking in vascular cells: Molecular Trojan horses and cellular saboteurs. *J. Biol. Chem.* 272: 22975-22978, 1997.
22. Greca A. Síndrome antifosfolipídico y aterosclerosis. En: Battagliotti CA, Bertolaccini ML, Pons-Estel BA, Carreras LO. Síndrome antifosfolipídico. Actualización clínica y terapéutica. Editor: Carlos A. Battagliotti. Rosario, 2002.