

La psiconeuroinmunología: Nueva visión sobre la salud y la enfermedad *

Dr. Italo Marsiglia G.

Miembro Correspondiente Nacional

INTRODUCCIÓN

En los casi 50 años de ejercicio de la medicina interna, algunas experiencias han quedado grabadas en mi memoria. Y he de recordar algunas: desde la observación de “gripe crónica o repetitiva” como expresión de depresión subyacente, la aparición de enfermedad maligna luego de la jubilación o de la depresión prolongada, la tardía reactivación del cáncer de mama después de la enfermedad y muerte de algún ser querido, o en una paciente en particular, la aparición del síndrome miasténico por timoma maligno, luego de soportar alevosas vejaciones a su condición femenina, o el desencadenamiento de enfermedad de Graves siguiendo al impacto psicológico, o la asociación de manifestaciones depresivas en el cáncer pancreático, los procesos infecciosos severos, el hipo y el hipertiroidismo y la enfermedad de Cushing, o la relación de la cardiopatía isquémica y otras enfermedades crónicas con el estrés psicológico prolongado o, hasta el súbito desarrollo de infarto agudo del miocardio ante la muerte trágica de allegados. En todos estos casos me resultó evidente y más que casual, la importancia del componente emocional en el desarrollo o desencadenamiento de estas enfermedades.

* Revisión del Coordinador, I Conferencia Magistral, XVI Congreso Venezolano de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, 9 de abril de 2008.
Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica “A”. Escuela “José María Vargas”. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Estoy consciente que experiencias similares habrán sido observadas por otros colegas, también preocupados por la trascendencia de los factores psicológicos en la preservación de la salud o en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, en aquel entonces surgían, entre otras, estas interrogantes: ¿De qué mecanismos se valen los factores psicológicos para desencadenar alteraciones inmunológicas? o, ¿Qué vías utilizan los factores inmunológicos para producir depresión o enfermedad neuroendocrina?

Y si bien, en el pasado, sólo podíamos intuir las relaciones entre el sistema nervioso o endocrino y el fenómeno inmune, hoy una nueva disciplina, la psiconeuroinmunología ha puesto en evidencia los estrechos vínculos y grado de integración de los sistemas, nervioso central, endocrino e inmune (1-4).

Gracias a esa integración funcional, el sistema nervioso central percibe y responde consciente o inconscientemente a los cambios del mundo externo e interno; el sistema inmune, detecta y elimina a invasores externos o internos; y el sistema endocrino suministra la respuesta a distancia que hace al organismo más apto para la lucha.

Los sistemas neuroendocrino e inmune juegan su mayor papel en la adaptación. Cualquier factor “estresante” o amenaza al estado de homeostasis, es contrarrestado por una respuesta adaptativa (5). En el humano, la integración de estos sistemas tiene como fundamento teleológico, conservar la salud y hacer efectiva la lucha por la supervivencia.

NUEVA VISIÓN SOBRE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

Conexión bidireccional de los sistemas inmune

y neuroendocrino

Basedovsky y Sorkin (6), observaron que la exposición a un antígeno eleva el cortisol plasmático y activa la respuesta inmune. Ellos propusieron el vínculo funcional de los sistemas inmune y nervioso mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, en el cual: la activación de las células inmunes resulta en la producción de citoquinas, que le informan al cerebro el incremento de la función inmune; como respuesta, el cerebro activa el eje hipotálamo-hipofisoadrenal (HHA) y, éste a su vez, a través de la secreción de glucocorticoides suprime la respuesta inmune (Figura 1). Esos estudios y los que se les han relacionado posteriormente han dado origen a la psiconeuroinmunología (1-6).

Pero, parecería injusto ignorar los aportes que en este campo hiciera Hans Selye, al establecer entre los años 1936 y 1956, la teoría sobre el “síndrome general de adaptación” (7-10). Al demostrar la íntima conexión entre estrés y estímulo de la secreción de la corteza adrenal y, a la par, los efectos protectores de los extractos adrenales sobre el estrés, Selye vislumbró sus posibles nexos con las que denominó “enfermedades de adaptación” y, por ende y en propiedad, debe reconocérsele como precursor de esta excitante y novedosa área del conocimiento médico.

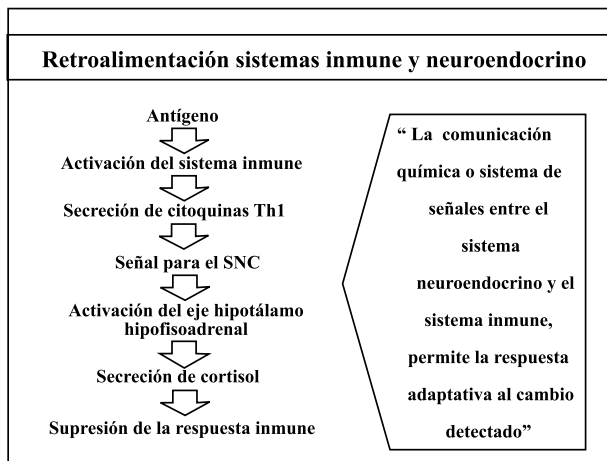


Figura 1. Interconexión de los sistemas neuroendocrino e inmune.

Varios descubrimientos realizados en los pasados 30 años han puesto en evidencia las interacciones fisiológicas entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmune (11), llevadas a cabo mediante un sistema de señales o lenguaje bioquímico común, en el cual participan neurotransmisores (péptidos y no péptidos), hormonas, factores de crecimiento,

citoquinas, receptores y ligandos (12). De hecho, las señales por excelencia del sistema neuroendocrino, neurotransmisores y hormonas, regulan la actividad celular del sistema inmune al actuar sobre sus receptores específicos, como son p.ej.: los receptores de glucocorticoides (13). Efectivamente, muchos mediadores neuroendocrinos se comportan como ligandos para los receptores pareados con la proteína G (*G-protein coupled receptor*). Glucocorticoides, catecolaminas y citoquinas, modifican la sensibilidad de estos receptores al disminuir el nivel intracelular de la quinasa respectiva (*G-protein coupled receptor kinase*). Igualmente, los procesos inflamatorios o el estrés, modifican constantemente la sensibilidad de los receptores de las células inmunes; de tal manera, la respuesta inmune final guarda relación con la sensibilidad de esos receptores a los estímulos del sistema neuroendocrino.

Al compartir con el sistema neuroendocrino esta suerte de comunicación química, el sistema inmune actúa como un sexto sentido que recibe información imperceptible para otros sistemas corporales, enviándole a su vez señales que permiten la respuesta adaptativa al cambio detectado (14). De tal manera, el sistema inmune identifica con gran sensibilidad y especificidad a microorganismos patógenos, tumores y alérgenos, a la par que detecta y responde a los cambios emocionales del propio individuo. La participación del sistema nervioso central y periférico, resulta de vital importancia para mantener el delicado balance entre la respuesta inmune mediada por células (Th1) y la respuesta inmune humoral (Th2) (5).

Neurogénesis, funciones cognitivas y sistema inmune

La neurogénesis es un aspecto muy importante relacionado con el sistema inmune. A lo largo de la vida, la formación de nuevas neuronas a partir de las células progenitoras ocurre en el gyrus dentado del hipocampo. Aunque la neurogénesis hipocampal adulta no es bien conocida, estudios recientes sugieren que la nueva población neuronal juega un importante papel en las habilidades cognitivas dependientes del hipocampo, incluyendo la memoria expositiva o declarativa. El proceso de neurogénesis adulta está muy influido por la interacción entre las células del sistema inmune adaptativo y las células inmunes residentes en el sistema nervioso central. Recientemente, Ziv y Schwartz (15), demostraron que las células inmunes contribuyen a la neurogénesis hipocampal. La regulación de la actividad de las

células inmunes es crucial, tanto para la atenuada actividad inmune propia de los síndromes de inmunodeficiencia, como para la intensa actividad de los procesos inflamatorios severos, que pueden deteriorar la neurogénesis y, también, las funciones cognitivas dependientes del hipocampo. En su proyección hacia el futuro, estas investigaciones permitirán comprender de qué manera el cuerpo afecta a la mente.

Respuestas inmune e inflamatoria

La respuesta inmune comprende el reconocimiento de un agente patógeno y la reacción para contrarrestarlo y, esa respuesta, puede ser innata y no específica o adaptativa y específica. Los monocitos, macrófagos y neutrófilos integran la primera línea defensiva inespecífica e innata, que permite identificar, fagocitar y destruir al agente patógeno. Un subgrupo de linfocitos, las “células asesinas naturales” (NK), constituyen otro sistema de reconocimiento (y destrucción) no específico e innato, que permite identificar los cambios que ocurren en la superficie de células tumorales o infectadas por virus. Los monocitos, macrófagos y células asesinas, también reconocen y destruyen los patógenos recubiertos con el anticuerpo específico (5).

Los linfocitos T y B son los componentes centrales de la respuesta inmune adaptativa, capaces de identificar de manera específica los diferentes patógenos, intra o extracelulares. Los linfocitos B combaten los patógenos extracelulares mediante la producción de anticuerpos específicos que reconocen y se unen al antígeno correspondiente. Por su parte, los antígenos son moléculas de la superficie del patógeno o de sus toxinas (5).

Los linfocitos T ayudadores cumplen funciones reguladoras, al interactuar con los linfocitos B en la producción de anticuerpos, o al ayudar a los linfocitos mononucleares a inactivar patógenos intracelulares.

Los linfocitos T citotóxicos destruyen las células del huésped infectadas con virus y otros patógenos intracelulares. El receptor de antígeno de las células T se relaciona estructural y funcionalmente con el anticuerpo de superficie de las células B (5).

Las células del sistema inmune están ampliamente distribuidas en el organismo, movilizándose en gran número hacia el sitio de impacto del agente patógeno. La inflamación resulta del aumento de la suplenencia sanguínea por vasodilatación local y por incremento de la permeabilidad capilar, que hacen posible la

diapédesis de leucocitos y la exudación del plasma contentivo de los mediadores inmunes. La migración leucocitaria es la respuesta al fenómeno de atracción química conocido como quimiotaxis.

Las células que intervienen en la reacción inflamatoria, monocitos, polinucleares y linfocitos, actúan en el sitio de la inflamación conjuntamente con las células inmunes locales accesorias (células endoteliales, mastocitos, fibroblastos tisulares y macrófagos residentes). Para la ulterior quimioatracción celular y la coordinación de las células efectoras, se producen citoquinas localmente, lípidos mediadores de la inflamación y neuropéptidos. Las citoquinas activan por vía hemática al sistema de estrés y, en los animales de experimentación son responsables de la llamada conducta enfermiza (*sickness behavior*).

Las fibras sensoriales aferentes al área de inflamación envían señales de alarma al SNC y secretan in situ y según sea el caso, sustancias proinflamatorias o antiinflamatorias, como son respectivamente, el neuropéptido sustancia P y la somatostatina. La noradrenalina, neurotransmisor liberado por las fibras postganglionares simpáticas, ejerce fundamentalmente un efecto antiinflamatorio (5).

Papel de las células Th1 y Th2 y de las citoquinas Tipo 1 y Tipo 2 sobre la regulación de la inmunidad celular y humoral

Las citoquinas, productos de una variedad de células hematopoyéticas, son proteínas solubles que interactúan con receptores celulares específicos, involucrados en la regulación del crecimiento, desarrollo y activación de las células del sistema inmune y en la mediación de la respuesta inflamatoria, normal o patológica. Como tales, las citoquinas juegan un papel primordial, tanto en la respuesta inmune innata, como en la respuesta inmune adaptativa, y su expresión se altera en los desórdenes inmunes, inflamatorios e infecciosos. En general, diferentes citoquinas pueden tener un efecto similar y, a su vez, una misma citoquina puede tener diferentes efectos. Este pleiotropismo es el resultado de la expresión de una misma citoquina sobre múltiples tipos de receptores celulares. El conjunto de las citoquinas integra la llamada “red de citoquinas” (16).

La respuesta inmune es regulada por los fagocitos responsables de la inmunidad innata y por las subclases de linfocitos Th1 y Th2, componentes de

la inmunidad adaptativa. Las células Th1 secretan fundamentalmente interferon-gamma (IFN- γ), interleuquina-2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral-beta (TNF- β), que son citoquinas promotoras de la inmunidad celular y de la actividad proinflamatoria, mientras que las células Th2 secretan citoquinas diferentes, principalmente IL-4, IL-10 e IL-13, promotoras de la inmunidad humoral y de la actividad antiinflamatoria (Figura 2).

Las respuestas Th1 y Th2 son mutuamente inhibitorias, y por tanto, la IL-12 y la IFN- γ inhiben la respuesta Th2 y, viceversa, la IL-4 y la IL-10 inhiben la respuesta Th1 (5).

Retroalimentación entre citoquinas y sistema nervioso central

Aunque está bien documentada la neurotransmisión por la vía aferente del vago, la vía humoral mejor conocida para la transmisión de información desde el sistema inmune al sistema neuroendocrino, tiene a las citoquinas como su principal protagonista. Como ya mencionamos, la acción conjunta de citoquinas y sistema nervioso central se establece mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, en el cual, la activación del sistema inmune por un antígeno provoca la producción de citoquinas; esta señal informa al SNC del incremento de la actividad inmune; el SNC estimula al eje hipotálamo-hipofisoadrenal para la secreción de glucocorticoides; y como parte final del mecanismo, el incremento del cortisol suprime la respuesta inmune. Efectivamente, las citoquinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , incrementan

la actividad del sistema HHA que se evidencia por el aumento de los niveles séricos de hormona liberadora de corticotropina (CRH) o CRH mRNA, vasopresina, hormona adreno-corticotrópica (ACTH), proopiomelanocortina mRNA y cortisol. A su vez, el cerebro posee receptores para la IL-1, IL-2 e IL-6 y otras citoquinas y a la vez produce IL-1. Las citoquinas también afectan directamente a la hipófisis y a las suprarrenales, incrementando respectivamente, los niveles séricos de ACTH y glucocorticoides (1-5, 17).

Sistema de estrés

Las señales eferentes del sistema nervioso al sistema inmune son cubiertas por el sistema neuroendocrino y por el sistema nervioso autónomo, resultando explícito que las funciones del cerebro como órgano regulador inmune participan en la respuesta inmune. Efectivamente, las hormonas secretadas por el sistema neuroendocrino juegan un importante rol en la comunicación y regulación de las células del sistema inmune (17).

La homeostasis basal y en condiciones de estrés es mantenida por el llamado “sistema de estrés” (Figura 3). El componente central del sistema se ubica en el hipotálamo y en el tallo cerebral, mientras que el componente periférico (y vía eferente) lo constituyen, el eje HHA y el sistema simpático periférico y de la médula adrenal (5). Los efectores de esa respuesta son respectivamente: las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, que secretan CRH y arginina-vasopresina (AVP); y en el tallo cerebral, las neuronas noradrenérgicas del locus ceruleus y del sistema simpático autónomo. Estos efectores regulan, respectivamente, la actividad periférica del eje HHA y del sistema nervioso simpático periférico y de la médula adrenal, cuyas respuestas finales son, respectivamente, la secreción de corticoesteroides y catecolaminas. La acción conjunta de glucocorticoides y catecolaminas mantiene la homeostasis.

La CRH y la AVP actúan sinérgicamente, siendo también estimuladas por los neurotransmisores colinérgicos y serotoninérgicos. Ambas hormonas son inhibidas por el sistema del ácido gamma-aminobutírico/benzodiacepina (GABA/BZD) y, en el núcleo arcuato, por el sistema peptídico proopiomelanocortina (POMC). A su vez, la activación directa del núcleo arcuato por el sistema de estrés, juega un importante rol en el incremento de la analgesia que ocurre durante el estrés (5).

La activación del sistema de estrés va seguida de

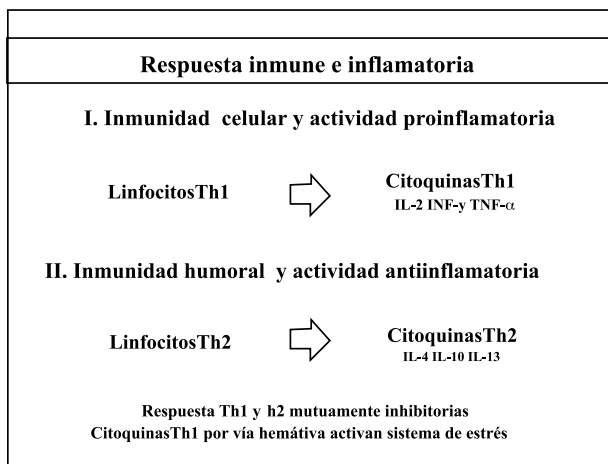


Figura 2. Papel de los linfocitos Th1 y Th2 sobre la respuesta inmune.

cambios adaptativos de la conducta y físicos. Los cambios centrales del estrés incluyen: estado de alerta, aumento de la atención y funciones cognitivas, aceleración de los reflejos motores, disminución de la ingesta y de la conducta sexual e incremento de la tolerancia al dolor (5). A nivel periférico, la activación del sistema de estrés, por una parte, eleva las secreciones de norepinefrina en el sistema nervioso simpático y, de adrenalina y norepinefrina en la médula adrenal; por otra parte, aumenta la secreción de corticoesteroides en la corteza adrenal. Todos estos cambios guardan relación con la adaptación física que afecta la actividad cardiovascular, el metabolismo intermediario y la modulación de las respuestas inmune e inflamatoria.

Otras hormonas también influyen sobre el funcionamiento del sistema inmune. Entre las hormonas proteicas, esa acción se ha establecido para la prolactina, la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento 1 similar a insulina (IGF-1), demostrándose también el importante papel de la hormona estimulante tiroidea (TSH). De hecho, está comprobado que a nivel celular las hormonas proteicas neuroendocrinas influyen sobre la inmunidad, a la par que, los procesos inmunes afectan al sistema neuroendocrino. El sistema de comunicación descrito se activa cuando los procesos inflamatorios inducidos por las citoquinas proinflamatorias antagonizan la función de varias hormonas, ocasionando resistencia endocrina tanto a nivel periférico como a nivel cerebral. En la inflamación, el balance entre citoquinas y hormonas permite alcanzar el estado de homeostasis (11).

Hipotálamo y reloj biológico

Es bien conocido el papel del hipotálamo en la síntesis de hormonas estimulantes o inhibitorias de la hipófisis anterior; entre otras, las hormonas liberadoras de gonadotropina, tirotropina, corticotropina y hormona del crecimiento, sintetizadas en las neuronas parvocelulares del hipotálamo, que constituyen el pivote central del eje HHA (17,18).

El hipotálamo también integra la información corporal y cerebral que permite la adaptación al medio ambiente y a la reproducción, haciendo posible la supervivencia del individuo y la perpetuación de la especie. En efecto, múltiples funciones son reguladas por los procesos hipotalámicos neuroendocrinos y autonómicos, en concierto con la conducta apropiada que es mediada por influencias neuronales sobre otras áreas del cerebro. Estos sistemas anatomo-funcionales

regulan, metabolismo, circulación y sistema inmune. Por ser esenciales para la supervivencia, los sistemas son interdependientes y, particularmente, influenciados por los factores ambientales, tales como, hora, día o estación del año, por el estrés, por la retroalimentación sensorial autonómica y por las hormonas circulantes (19).

Al abordar los mecanismos de integración hipotalámica, debe considerarse la influencia del núcleo supraquiasmático o “reloj biológico”, sobre los procesos organizados por y en el hipotálamo. El SNC impone su ritmo al cuerpo por intermediación de la secreción hormonal, y del sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático, cuyas señales preparan al organismo para los cambios cíclicos determinados por la acción hormonal (19).

Salvo por la influencia de la luz y la melatonina, los mecanismos de información al cerebro de otros sistemas periféricos son poco conocidos. En tal sentido, debe prestársele atención al rol de los órganos circunventriculares. Así, el núcleo arcuato resulta esencial para el mantenimiento de la homeostasis de la energía y para la integración de las señales del apetito y la saciedad. Los receptores de hormonas metabólicas, como insulina, leptina y ghrelina, llevan la información periférica al núcleo arcuato y al SNC. De hecho, los estudios neuroanatómicos del núcleo arcuato y del SNC, utilizando trazadores anterógrados y retrógrados, demuestran su interconexión recíproca en la transmisión de señales relacionadas con la alimentación (19).

Glucocorticoides, inflamación e inmunidad

El efecto antiinflamatorio e inmunosupresor de los glucocorticoides ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes y neoplásicas. Ambos efectos están íntimamente relacionados con los mecanismos celulares y moleculares que participan en el control de las citoquinas y otros mediadores. Y aunque se había presumido que estos efectos sólo se observaban con dosis farmacológicas, hoy se piensa que su naturaleza es fisiológica y resultante de los mismos mecanismos genómicos mediados por un receptor único, con una relación dosis-respuesta similar (18).

Aunque los glucocorticoides influyen sobre la mayor parte de las células que participan en las reacciones inflamatoria e inmune, algunos efectos son particularmente evidentes. Los glucocorticoides disminuyen la agregación de células inflamatorias en el sitio de la inflamación y, a la par, elevan la cifra

de neutrófilos y reducen los valores de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. El efecto linfopénico de los glucocorticoides es más evidente en las células CD4 o células T ayudadoras que en las células B, mientras que las células T citotóxicas o CD8 resultan relativamente insensibles. Los glucocorticoides disminuyen las funciones de las células B, especialmente, las relacionadas con la producción de anticuerpos (18).

Muchos efectos de los glucocorticoides sobre la reacción inflamatoria e inmune resultan de la supresión de la producción o de la actividad de citoquinas y otros mediadores, como quimoquinas, agentes inflamatorios, hormonas y neurotransmisores, que son liberados en respuesta al estrés (18).

Glucocorticoides y sistema nervioso central

Los glucocorticoides influyen sobre la conducta, el humor y la excitabilidad y actividad eléctrica neuronal. Son bien conocidos los trastornos de conducta que ocurren, tanto por el déficit, como por la sobreproducción de glucocorticoides, y las alteraciones del sueño que acompañan al tratamiento con corticoesteroides. Además, en muchos pacientes con depresión se demuestra hiperactividad del eje HHA con incremento de los niveles plasmáticos de cortisol. A su vez, el estrés y los glucocorticoides afectan la recuperación de la memoria tardía. La deficiencia o el exceso de glucocorticoides pueden dañar o destruir las neuronas piramidales y del giro dentado del hipocampo.

El cerebro y la médula espinal tienen receptores para mineralocorticoides y glucocorticoides. Los primeros son particularmente abundantes en el gyrus dentado y células piramidales del hipocampo y en otras áreas del sistema límbico, mientras que los receptores de glucocorticoides se distribuyen ampliamente entre neuronas y células gliales. Los niveles basales de glucocorticoides actúan por la vía de los receptores de mineralocorticoides para mantener la excitabilidad neuronal, mientras que los niveles de glucocorticoides inducidos por el estrés, actuando por la vía de los receptores de glucocorticoides suprimen la actividad neuronal. Los glucocorticoides también participan en la actividad de algunos sistemas enzimáticos y mecanismos de transporte del SNC (18).

Glucocorticoides, homeostasis y estrés

Como señalamos, Selye (7-10) aportó las primeras evidencias acerca de la íntima conexión entre estrés y

hormonas de la corteza adrenal y el efecto protector sobre el estrés de los extractos adrenales, demostrando también que un amplio rango de noxas y estímulos estresantes activan la corteza suprarrenal, pudiendo causar las que denominó como “enfermedades de adaptación”.

Por su parte, Ingle (20,21) propuso que los niveles basales de corticoesteroides ejercen el efecto permisivo necesario para mantener algunas funciones homeostáticas en respuesta al estrés. Efectivamente, los glucocorticoides sostienen la vida mediante dos mecanismos diferentes pero relacionados: en niveles bajos o “permisivos”, activan los mecanismos homeostáticos defensivos que ocurren en la vida diaria, mientras que en situaciones de estrés y en cantidades mayores o “supresoras”, suprimen esas respuestas defensivas ya activadas y exageradas, para evitar su efecto deletéreo sobre el organismo (Figura 3).

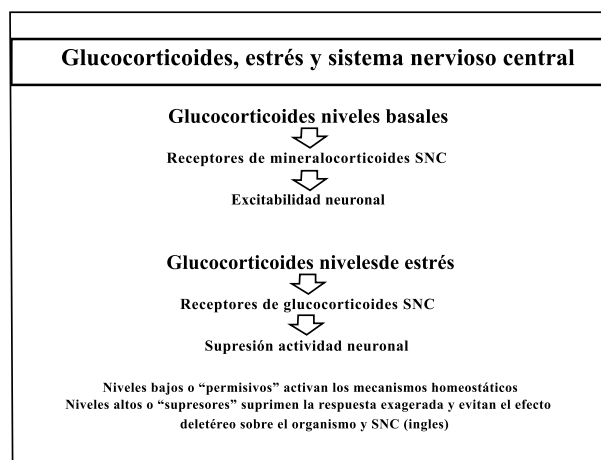


Figura 3. Efectos de los glucocorticoides sobre el SNC.

Los glucocorticoides pueden activar o suprimir los mecanismos moleculares que regulan ciertos mediadores de los mecanismos de defensa, como puede ocurrir a nivel de la célula blanco con los receptores de IFN-γ y los receptores de IL-6: la acción permisiva se inicia con bajos niveles de cortisol y el efecto supresor se logra al alcanzar el cortisol niveles elevados (18).

Salud y enfermedad. Estrés, depresión y enfermedades crónicas

Es antigua la creencia de que los eventos adversos de la vida y los estados emocionales pueden impactar

negativamente las funciones corporales, el estado de salud y las expectativas de vida. Se ha establecido que los estados afectivos negativos, como la depresión, se asocian con mortalidad prematura e incremento del riesgo para la aterosclerosis coronaria, la diabetes mellitus tipo 2 y la incapacidad. En la literatura publicada en los últimos 50 años la modulación psicológica de las funciones inmunes también es un fenómeno bien establecido (22).

Por otra parte, se ha sugerido que los estados afectivos positivos ejercen un efecto protector sobre la salud, si bien, las vías mediadoras de tales efectos son poco conocidas. En esa área de investigación, Steptoe y col. (23-25), han demostrado que la sensación de felicidad o bienestar disminuye la actividad neuroendocrina, inflamatoria y cardiovascular, apoyando el concepto de que los estados positivos se vinculan directamente con los procesos biológicos implícitos en la condición de salud. Estos autores comprobaron que los estados afectivos positivos se asocian con valores más bajos de cortisol libre y, adicionalmente en las mujeres, con niveles menores de los marcadores de la inflamación, como proteína C reactiva e interleukina-6. Esos efectos, explicarían la influencia de los factores psicosociales sobre el riesgo a la enfermedad cardiovascular y a otras enfermedades crónicas, tal como se ha sugerido para la psoriasis y la artritis reumatoide.

Por su parte, Matsunaga y col. (26), comprobaron que la evocación de sentimientos positivos aumenta la actividad de las células asesinas naturales, incrementa el nivel periférico de dopamina y activa varias áreas del cerebro (corteza prefrontal media, tálamo, hipotálamo, circunvolución subcallosa, corteza posterior del cíngulo, circunvolución temporal superior y cerebelo). Esta activación simultánea de los sistemas, nervioso central, endocrino e inmune, en respuesta a las emociones positivas, parece depender del sistema dopaminérgico.

Uno de los más intrigantes ejemplos de la asociación entre los sistemas nervioso e inmune, se evidencia en la capacidad del SNC para establecer la asociación entre un estado inmune y un estímulo ambiental específico. “Se ha demostrado el condicionamiento de la conducta sobre la respuesta inmune en situaciones clínicas determinadas” (27).

La modulación psicológica de las funciones inmunes se demuestra en la observación de los efectos negativos sobre la salud de los estímulos estresantes y, el cómo, personalidad, estatus psicopatológico, relaciones interpersonales e intervenciones “sobre la

conducta” pueden, influir positiva o negativamente sobre la función inmune. El estrés psicosocial puede afectar el curso de las enfermedades infecciosas y el proceso de cicatrización de las heridas. También se ha demostrado la influencia negativa de las citoquinas proinflamatorias sobre la evolución de múltiples enfermedades, como ocurre en los procesos cardiovasculares y, además, el cómo, la secreción de citoquinas proinflamatorias puede estimularse directamente con las emociones negativas y el estrés e, indirectamente, con las infecciones crónicas o recurrentes (28).

Por tanto, son tópicos muy importantes, el efecto del estrés sobre la conducta y la respuesta inmune, la relación del proceso inmune con personalidad, psicopatología y conducta, y el condicionamiento “de la conducta” en la inmunidad (29,30). También, algunos estudios demuestran la relación de la crianza inicial con la maduración del sistema inmune y, las influencias psicosociales sobre la declinación de la inmunidad en la senescencia (31).

Las emociones estresantes alteran la función leucocitaria. El estrés disminuye la respuesta de los glóbulos blancos a las células cancerosas o infectadas con virus. No obstante, el estrés no afecta por igual a todos los subgrupos de leucocitos, mientras que exacerba algunas enfermedades autoinmunes que involucran a un determinado subgrupo de células blancas. Más aún, la literatura médica documenta la eficacia de las intervenciones terapéuticas verbales para modificar los parámetros del sistema inmune y aumentar la capacidad corporal para combatir la enfermedad. También está documentado el impacto del estrés crónico vinculado a la pobreza sobre la función del sistema inmune (32). En ese sentido, Kemeny (33) encuentra que la amenaza al status social ocasiona cambios en los sistemas autonómicos, endocrino e inmune, que pueden explicar sus efectos adversos sobre la salud. En esta respuesta fisiológica relacionada con el mundo social, en la que participan mecanismos psicológicos y biológicos, los procesos cognitivos jugarían un importante papel.

La hostilidad es un factor de riesgo para la evolución adversa de muchos procesos tan disímiles como enfermedades cardiovasculares y desorden de estrés postraumático y, posiblemente, las citoquinas son mediadoras de esta relación. Hommersteeg y col. (34), en el Laboratorio de Psiconeuroinmunología de la Universidad de Utrecht, investigaron en hombres sanos la relación de la hostilidad con citoquinas y quimoquinas de las células T inducidas por mitógenos.

La hostilidad se relacionó significativamente con la disminución de la secreción de citoquina IL-6 y con el incremento de citoquinas proinflamatorias (IL-2, TNF α e IFN γ) y antiinflamatorias (IL-4, IL-5 e IL-10). En este estudio se observó una relación inversa significativa entre edad y nivel de hostilidad. Por su parte, los traumas tempranos de la vida y la depresión tuvieron relación positiva, aunque independiente de la hostilidad.

En relación con la estricta interconexión y vinculación inmunológica entre salud y conducta, se ha destacado la influencia recíproca del sistema inmune sobre el cerebro y la conducta, en condiciones normales y en la depresión, en la cual, los procesos inmunoreguladores resultan parte integrante de una compleja red de respuestas adaptativas. Efectivamente, la activación de los procesos inflamatorios puede influir sobre múltiples aspectos de las funciones del SNC incluyendo, el metabolismo de los neurotransmisores, la función neuroendocrina y, en el humano, los cambios de la conducta predictivos de depresión (3).

Un buen ejemplo de cómo estos conceptos se infieren de la observación *in vivo*, lo tenemos al analizar los efectos de los estímulos estresantes. El estrés crónico altera la evolución de varias enfermedades que son modificables favorablemente por la intervención psicosocial (3,4,35,36).

De hecho, el estrés y la depresión también se vinculan con el inicio o progresión de desórdenes relacionados con la inmunidad, incluyendo, cáncer y enfermedades infecciosas, sugiriendo que los efectos del estrés y la depresión sobre el sistema inmune tienen relevancia en la expresión de estas enfermedades (2,3,37-40).

Schulz y Gold (41), destacaron la importancia del estrés psicológico con la mayor frecuencia de infecciones, la disminución de la respuesta a la vacunación y el retardo del proceso de cicatrización de las heridas. La literatura médica también aporta evidencias sólidas acerca de la repercusión del estrés psicológico sobre la evolución de las enfermedades oncológicas y autoinmunes (42).

Por ejemplo, en la psoriasis, una enfermedad inflamatoria crónica mediada por las células Th1 ayudadoras, se ha demostrado que el estrés psicosocial agudo puede desencadenar la enfermedad, presentando como hallazgos inmunológicos más significativos: incremento de los monocitos y células CD4 (+), descenso de las células CD3 (+)/CD25 (+), incremento de las citoquinas proinflamatorias IFN- γ e

IL-2 y disminución de las citoquinas antiinflamatorias IL-10 e IL-4 (43).

Algunos autores (37,44-47) encontraron que al menos en parte, la fatiga observada en la esclerosis múltiple es mediada por la activación de las citoquinas proinflamatorias, mientras que la activación del eje HHA se relaciona con el deterioro cognitivo observado en la enfermedad. En la esclerosis múltiple, el grado de inflamación del SNC, medido por resonancia nuclear magnética, guarda relación con los niveles de marcadores inflamatorios, los síntomas depresivos y la fatiga. También se ha sugerido que la fatiga, en pacientes tratados por cáncer, puede relacionarse con un proceso inflamatorio crónico que incrementa la producción de citoquinas y embota la respuesta del cortisol a los estímulos psicológicos estresantes (39).

La administración de citoquinas también puede producir alteraciones cerebrales similares a las descritas en pacientes deprimidos, hecho que para la depresión ha permitido establecer esta hipótesis de las citoquinas, por su influencia sobre la serotonina, los sistemas noradrenérgicos y el eje HHA (48).

Como hemos mencionado los estados depresivos que acompañan a las enfermedades inflamatorias somáticas, también se asocian con incremento de citoquinas proinflamatorias y consumo de triptófano gracias a la activación de laIDO (Figura 4).

Estos hallazgos le confieren al sistema inmune un rol causal de las manifestaciones conductuales en un amplio rango de enfermedades, por lo cual algunos autores (39,40) proponen que el funcionamiento anormal del eje HHA altera la regulación de la retroalimentación de los sistemas endocrino e inmune.

Sustentada en hallazgos objetivos, la hipótesis de las citoquinas establece la función neuromoduladora de las citoquinas proinflamatorias, que guarda relación con las características de la conducta, neuroendocrinas y neuroquímicas de los desórdenes depresivos. Varias enfermedades médicas caracterizadas por respuesta inflamatoria crónica, como la artritis reumatoide, pueden acompañarse de depresión. Adicionalmente, la administración de citoquinas proinflamatorias en el tratamiento del cáncer o de la hepatitis C, se acompaña de síntomas depresivos. Por último, la administración de citoquinas proinflamatorias en animales de experimentación, induce una "conducta enfermiza" con un patrón de conducta similar al de la depresión humana.

Como conclusión, podemos inferir que, así como el sistema neuroendocrino regula la función inmune

utilizando como intermediarios a neurotransmisores, hormonas y neuropéptidos, a su vez, las células inmunes influyen también sobre el funcionamiento del sistema neuroendocrino mediante la intervención de varias citoquinas (35).

Sistemas neuroendocrino e inmune en la depresión mayor

Miller (48), en la *Emory University Scholl of Medicine* de Atlanta, estudió los mecanismos mediante los cuales las citoquinas pueden influir sobre el cerebro y la conducta de humanos y primates no humanos. La depresión inducida por IFN- α parece tener como vía primaria los cambios provocados sobre el metabolismo de las monoaminas. Desde el punto de vista clínico, el papel de la serotonina se sustenta en la efectividad de los inhibidores de la recaptación de serotonina para bloquear las manifestaciones depresivas producidas por el IFN- α y, en la capacidad del IFN- α para activar enzimas metabólicas (indolamina 2,3 dioxigenasa) y las vías de señales de las citoquinas (*p38 mitogen activated protein kinase* - quinasa de la proteína p38 activada por mitógenos), que pueden influir sobre la síntesis y recaptación de la serotonina. Pero también, el papel de la depleción de dopamina inducida por IFN- α se refleja en los cambios conductuales (enlentecimiento psicomotor y fatiga) y en la actividad cerebral regional que pone en evidencia la participación de los ganglios basales; y por las manifestaciones depresivas inducidas por IFN- α en monos Rhesus, cuyo LCR muestra disminución del ácido homovanílico, metabolito de la dopamina. Efectivamente, la dopamina, precursor en la síntesis de noradrenalina y adrenalina, es el neurotransmisor predominante en el sistema extrapiramidal de los mamíferos y en varias vías neuronales mesocorticales y mesolímbicas. Los estudios de neuroimágenes en los pacientes tratados con INF- α , ponen en evidencia la activación de ciertos circuitos cerebrales, como la corteza dorsal anterior del cíngulo, que pueden guardar relación con los cambios conductuales producidos por esta citoquina (48). Efectivamente, en pacientes tratados con IFN- α o IL-2 pueden aparecer manifestaciones neuropsiquiátricas (ansiedad, depresión, psicosis, ideación suicida, hipomanía o deterioro cognitivo) (49). Pero, aunque estos efectos suelen desaparecer al suspender el tratamiento, en algún caso, la alteración cognitiva puede persistir durante varios años. Y como hemos visto, en los animales, las citoquinas proinflamatorias producen conducta enfermiza,

ansiedad o anhedonia social. Varios desórdenes neuropsiquiátricos pueden acompañarse de elevación de las citoquinas proinflamatorias. Como sabemos, estas citoquinas aumentan la actividad de la IDO que, por una parte incrementa la degradación de triptófano en kinurenina y, por la otra, disminuye la síntesis cerebral de serotonina. Por tratarse, de que este neurotransmisor es requerido para el estado de ánimo normal, en los desórdenes psiquiátricos el mecanismo mencionado ha adquirido significación fisiopatológica. También se ha propuesto que el desbalance de la vía catabólica de la kinurenina y su interacción con otros neurotransmisores puede jugar un rol importante (48).

En la depresión, el “modelo de las citoquinas” ha llegado a la arena clínica y a los nuevos desarrollos en el área de la psicofarmacología, determinándose de esa manera, la especial relevancia de las interacciones cerebroinmunes en los desórdenes psiquiátricos y en las enfermedades médicas asociadas. Además, en los desórdenes inflamatorios somáticos se ha demostrado que el incremento de las citoquinas proinflamatorias y el mayor consumo de triptófano son acompañantes del humor depresivo.

En la hipótesis para la depresión mayor, sustentada por Müller y Schwarz (50), la activación del sistema inmune incrementa las citoquinas proinflamatorias, IL-2, IFN- γ y TNF- α , que desencadenan los mecanismos fisiopatológicos fundamentales del proceso, como son, la deficiencia en la neurotransmisión serotoninérgica (serotonina o 5-hidroxitriptamina) y la hiperactividad en la neurotransmisión glutamatérgica (glutamato) (Figura 4). Esta hipótesis involucra las

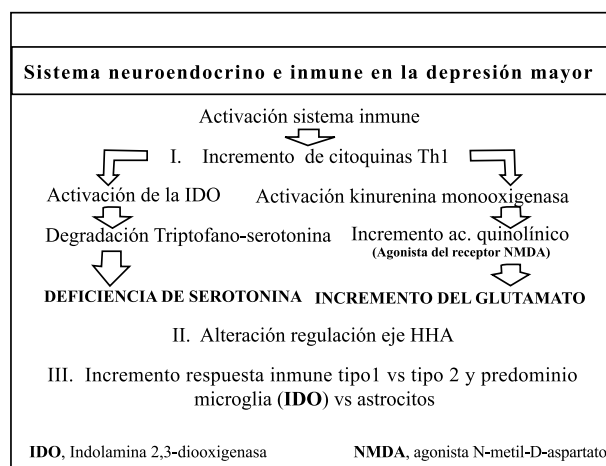


Figura 4. Modelo de la depresión mayor de Müller y Schwarz.

alteraciones de la neurotransmisión y del eje HHA con las modificaciones observadas en la actividad del sistema inmune y en la morfología cerebral. Efectivamente, las citoquinas proinflamatorias activan a la enzima IDO, responsable de la degradación de la serotonina y de su precursor, el triptófano. De tal manera, el incremento del consumo de triptófano y serotonina explicaría satisfactoriamente la menor disponibilidad de serotonina en la depresión mayor. Las citoquinas proinflamatorias también activan la kinurenina monooxigenasa que eleva la producción de ácido quinolínico, fuerte agonista del receptor glutamatérgico, N-metil-D-aspartato (NMDA).

Swaab y col. (44), del Instituto Holandés de Investigaciones Cerebrales, correlacionaron las alteraciones del hipotálamo y del sistema de estrés con las manifestaciones clínicas de la depresión. Como señalamos, las neuronas secretoras de CRH y vasopresina del núcleo paraventricular del hipotálamo, promueven la secreción de ACTH en la hipófisis anterior y esta a su vez, estimula la secreción de cortisol en la corteza adrenal. Estas neuronas también se proyectan sobre la eminencia media y otras áreas cerebrales que regulan la innervación del sistema autónomo adrenal y afectan el humor. La activación del eje HHA también libera en la neurohipófisis, vasopresina secretada en los núcleos paraventricular y supraóptico y oxitocina secretada en el núcleo paraventricular. A su vez, el núcleo supraquiasmático, llamado el “reloj hipotalámico”, es responsable de los cambios rítmicos del sistema de estrés.

Tanto la liberación central de CRH como los niveles elevados de cortisol, se relacionan con las manifestaciones clínicas de la depresión. En animales de experimentación, la inyección de CRH en los ventrículos cerebrales se acompaña de síntomas depresivos. La depresión también es un efecto colateral de la terapia con glucocorticoides y un síntoma cardinal del síndrome de Cushing. Además, las neuronas CRH se activan en el estrés y en la depresión. La elevación de los niveles séricos de vasopresina incrementa el riesgo de suicidio. La prevalencia, incidencia y morbilidad de la depresión es mayor en el sexo femenino, así como las fluctuaciones de las hormonas sexuales parecen tener importancia en la depresión, ya que los estrógenos también estimulan la secreción de CRH. Por su parte, la disminución de la actividad del sistema nervioso central parece guardar relación patogénica con el disturbio del ritmo circadiano y las alteraciones estacionales propias de la depresión, que alteran humor, sueño y ritmo hormonal.

En los procesos inflamatorios del SNC, la activación de la IDO y sus efectos metabólicos ocurren principalmente en las células de la microglia. En la depresión mayor los astrocitos, al carecer de IDO y estar disminuidos en número, contrarrestan esa vía metabólica; quedando a su vez muy involucrados en la recaptación y conversión metabólica del glutamato. Por tanto, en la depresión mayor, los desequilibrios en la respuesta inmune tipo 1 y tipo 2 y en la actividad astrocito/microglia son responsables de la deficiencia serotoninérgica y la sobreproducción glutamatérgica (50).

La acción central de las citoquinas puede también explicar la hiperactividad del eje HHA, frecuentemente observada en los desórdenes depresivos, al alterar la retroalimentación negativa de los corticoesteroides circulantes sobre el eje HHA. Aunque el efecto central de las citoquinas proinflamatorias parece responsable de la mayor parte de los síntomas depresivos, no se ha establecido su papel causal o si éste es un epifenómeno sin mayor significación (51,52).

Sistemas neuroendocrino e inmune en la esquizofrenia

Müller y Schwarz (53-55), también proponen para la esquizofrenia la hipótesis del desequilibrio de la neurotransmisión glutamatérgica mediado por la inflamación. Esa hipótesis establece un puente entre los hallazgos psiconeuroinmunes propios de la enfermedad y los resultados de recientes estudios genéticos, neuroquímicos y farmacológicos. La esquizofrenia es un desorden de la neurotransmisión dopaminérgica, en la que parece jugar un papel importante la hipofunción glutamatérgica. Esta hipótesis se sustenta en el hallazgo de los genes neuregulino y disbindino, que se relacionan funcionalmente con el sistema glutamatérgico. La hipofunción glutamatérgica es mediada por el antagonismo con el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Hasta ahora, el único antagonista endógeno conocido del receptor NMDA es el ácido kinurénico, que también bloquea al receptor nicotinérgico de acetilcolina. El incremento del ácido kinurénico puede explicar los síntomas psicóticos y el deterioro cognitivo, al demostrarse que sus niveles están incrementados en el líquido cefalorraquídeo y en SNC de los esquizofrénicos. Por otra parte, en la esquizofrenia se comprueba el desequilibrio entre las respuestas inmunes tipo 1 y tipo 2, con inhibición parcial de la respuesta tipo 1 y una respuesta tipo 2 relativamente hiperactiva. Esta constelación inmune

se asocia con marcada inhibición de la enzima IDO, determinada por las citoquinas tipo 2. Debido a la inhibición de la IDO, el triptófano es metabolizado fundamentalmente por la triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO), presente en los astrocitos y ausente en las células de la microglia. En la esquizofrenia, la activación de los astrocitos se evidencia por los niveles elevados de S100B. Por otra parte, el metabolismo de la kinurenina en los astrocitos queda restringido a la producción de ácido kinurénico. De hecho, en el SNC de esquizofrénicos está incrementada la actividad de la TDO y la concentración del ácido kinurénico. Así, el desequilibrio glutamatérgico-dopaminérgico mediado por el sistema inmune puede producir los síntomas clínicos de la esquizofrenia.

Para concluir, la esquizofrenia y la depresión mayor pueden compartir algunos síntomas clínicos y marcadores biológicos, que según Müller y Schwarz (55), llegan a tener en la inflamación una vía final común. En ambos procesos se encuentra incrementada la producción de prostaglandinas E y la expresión de la ciclooxigenasa 2, como reflejo de un proceso inflamatorio ligero que puede ocurrir en áreas diferentes del sistema nervioso central. El desequilibrio mencionado de las respuestas inmunológicas tipo 1 y tipo 2, que por su acción inhibitoria o estimulante de la IDO, altera la disponibilidad de triptófano y serotonina, modifica el metabolismo de la kinurenina, que en el caso de la depresión incrementa la producción de ácido quinolínico, agonista del receptor NMDA y, en el caso de la esquizofrenia incrementa la producción de ácido kinurénico, antagonista del receptor NMDA.

COLOFÓN

El concepto acerca de la red de interacciones inmuno-neuroendocrinas ha evolucionado en los últimos 30 años. En la opinión de Basedovsky, los aspectos más trascendentes son: la comprobación del intercambio de señales existente entre los sistemas inmune, endocrino y nervioso, la modulación inmune y la regulación de las funciones cerebrales. Los circuitos particularmente involucrados en estas funciones son: los productos de las células inmunes, el eje hipotálamo-hipofisoadrenal y el sistema nervioso simpático. La actividad de estos circuitos puede afectar las funciones inmunes y el curso de las enfermedades inflamatorias, autoinmunes e infecciosas. También, resulta evidente el importante rol de las citoquinas en la fisiología cerebral y en la integración de la red inmunoneuroendocrina (1).

Irwin (2,3), del Instituto de Neurociencias de la Universidad de California, también revisó los nuevos logros de la psiconeuroinmunología que permiten conocer: la interrelación entre conducta e inmunidad atribuible a los mediadores inmunes, los mecanismos hipotálamo-hipofisoadrenales y autonómicos que vinculan las respuestas del SNC con el sistema inmune, las manifestaciones inmunes de la depresión y el estrés y, su riesgo en las enfermedades inflamatorias e infecciosas.

Con los nuevos aportes de la psiconeuroinmunología se abre un nuevo camino, muy promisorio, para la cabal interpretación de la salud y la enfermedad y, se ofrece una visión de la mente, sana o patológica, como función cerebral suprema. Este novel enfoque integrador, enfatizaría el rol protagónico del SNC, por su influencia e interconexión bidireccional con el sistema endocrino e inmune.

Desde un punto de vista teleológico, se le daría al cerebro (y a la mente), ubicación acorde con su función rectora como director de la orquesta corporal, en la que él influye y puede ser influido por los demás sistemas corporales y por los estímulos originados en el medio ambiente o en el propio sistema nervioso central. A la par, se haría más comprensible y evidente la base biológica que, intuimos, deben tener las enfermedades mentales, que podrían ser estrictamente funcionales y explicables en base a las alteraciones que ocurren a nivel molecular, en las que participan genes, neuropéptidos, hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento, ligandos y receptores y, sin que necesariamente, se acompañen de lesiones estructurales visibles e identificables por los métodos tradicionales de la neuropatología.

De tal manera, podríamos vislumbrar que el organismo como un todo, mente y cuerpo, actuaría al unísono de forma coordinada y acompasada, en el constante proceso adaptativo requerido para mantener la homeostasis o recuperar la salud. Y para comprender este concepto, no deberíamos escindir al humano en porciones separadas como órganos y sistemas corporales, ya que desde un punto de vista conceptual, resulta imprescindible aceptar la participación integrada de unos y otros, para hacer posibles sus loables funciones.

Indudablemente, al poder confirmar las alteraciones biológicas que pueden ocurrir por el solo impacto del sufrimiento humano y su capacidad para engendrar múltiples enfermedades agudas o crónicas, la racionalización, la sublimación y la aceptación, en su máxima expresión, deberían hacerlo más llevadero y

soportable, para poder alcanzar en la situación ideal la percepción de las sensaciones y emociones más deseables para el hombre, cuales son, la armonía y la felicidad.

REFERENCIAS

1. Basedovsky HO, Rey AD. Physiology of psychoneuroimmunology: A personal view. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 34-44.
2. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun*. 2007;21:374-383.
3. Irwin MR. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. *Brain Behav Immun*. 2008;22:129-139.
4. Glaser R. Stress-associated immune dysregulation and its importance for human health: a personal history of psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun*. 2005;19:3-11.
5. Chrousos GP, Elenkov IJ. Interactions of the endocrine and immune systems. En: DeGroot LJ, Jameson JL, editores. *Endocrinology*. 7ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 2001.p.571-586.
6. Basedovsky H, Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions. *Clin Exp Immunol*. 1977;27:1-12.
7. Selye H. Thymus and the adrenals in the response of organism to injuries and intoxications. *Br Exp Pathol*. 1936;17:234-248.
8. Selye H. The significance of adrenals for adaptation. *Science*. 1937;85:247-248.
9. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1946;6:117-230.
10. Selye H. *The stress of life*. Nueva York: Mc Graw-Hill; 1956.
11. Kelley KW, Weigent DA, Kooijman R. Protein hormones and immunity. *Brain Behav Immun*. 2007;21:384-392.
12. Wrona D. Neural-immune interactions: An integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol*. 2006;172:38-58.
13. Heijnen CJ. Receptor regulation in neuroendocrine-immune communication: Current knowledge and future perspectives. *Brain Behav Immun*. 2007;21:1-8.
14. Blalock JE, Smith EM. Conceptual development of the immune system as a sixth sense. *Brain Behav Immun*. 2007;21:23-33.
15. Ziv Y, Schwartz M. Immune-based regulation of adult neurogenesis: Implications for learning and memory. *Brain Behav Immun*. 2008;22:167-176.
16. Haynes BF, Fauci AS. Disorders of immune system. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15ª edición. Filadelfia: McGraw-Hill; 2001.p.1805-1830.
17. Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev*. 2008;57:531-553.
18. Munck A, Náray-Fejes-Tóth A. Glucocorticoids Action: Physiology. En: DeGroot LJ, Jameson JL, editores. *Endocrinology*. 7ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 2001.p.1632-1646.
19. Buijs RM, Scheer FA, Kreier F, Yi C, Bos N, Goncharuk VD, et al. Organization of circadian functions: Interaction with the body. *Prog Brain Res*. 2006;153:341-360.
20. Ingle DJ. The role of adrenal cortex in homeostasis. *J Endocrinol Metab*. 1952;8:23-37.
21. Ingle DJ. Permissibility of hormone action. A review. *Acta Endocrinol*. 1954;17:172-186.
22. Vitetta L, Anton B, Cortizo F, Sali A. Mind-body medicine: Stress and its impact on overall health and longevity. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1057:492-505.
23. Steptoe A, Wardie J, Marmot M. Positive affect and health-related neuroendocrine, cardiovascular and inflammatory processes. *Proct Natl Acad Sci USA*. 2005;102:6508-6512.
24. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2007;21:901-912.
25. Steptoe A, O'Donnell K, Badrick E, Kumari M, Marmot M. Neuroendocrine and inflammatory factors associated with positive affect in healthy men and women: The Whitehall II study. *Am J Epidemiol*. 2008;167:96-102.
26. Matsunaga M, Isowa I, Kimura K, Miyakoshi M, Kanayama N, Murakami H, et al. Associations among central nervous, endocrine, and immune activities when positive emotions are elicited by looking at a favorite person. *Brain Behav Immun*. 2008;22:408-417.
27. Riether C, Doenlen R, Pacheco-López G, Niemi MB, Engler A, Engler H, et al. Behavioral conditioning of immune functions: how the central nervous system controls peripheral immune responses by evoking associative learning processes. *Rev Neurosci*. 2008;19:1-17.

28. Klecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: Back to the future. *Psychosom Med.* 2002;64:15-28.
29. Friedman HS. The multiple linkages of personality and disease. *Brain Behav Immun.* 2008;22:668-675.
30. Martin LR, Friedman HS, Schwartz JE. Personality and mortality risk across the life span: The important of conscientiousness as a biopsychosocial attribute. *Health Psychol.* 2007;26:428-443.
31. Coe CL, Laudenslager ML. Psychosocial influences on immunity, including effects on immune maturation and senescence. *Brain Behav Immun.* 2007;21:1000-1008.
32. Littrell J. The mind-body connection: Not just a theory anymore. *Soc Work Health Care.* 2008;46:17-37.
33. Kemeny ME. Psychobiological responses to social threat: Evolution of a psychological model in psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun.* 2009;23:1-9.
34. Hommersteeg PM, Eremite E, Caviars A, Gauze E, Heijnen CJ. Hostility is related to clusters of T-cell cytokines and chemokines in healthy men. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33:1041-1050.
35. Tausk F, Elenkov I, Moynihan J. Psychoneuroimmunology. *Dermatol Ther.* 2008;21:22-31.
36. Zimecki M, Artym J. The effect of psychic stress on the immune response. *Postepy Hig Med Dosw (online).* 2004;58:166-175.
37. Gold SM, Irwin MR. Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2006;24:507-519.
38. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Olmstead R, Irwin MR, Cole SW. Inflammatory response to psychological stress in fatigued breast cancer survivors: Relationship to glucocorticoids. *Brain Behav Immun.* 2007;21:251-258.
39. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system and cancer. *Lancet Oncol.* 2004;5:617-625.
40. Raison CL, Miller AH. The neuroimmunology of stress and depression. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2001;6:277-294.
41. Schulz KH, Gold S. Psychological stress, immune function and disease development. The psychoneuroimmunological perspective. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2006;49:759-772.
42. Ben-Eliyahu S, Page GG, Schieffer SJ. Stress, NK cells, and cancer: Still a promissory note. *Brain Behav Immun.* 2007;21:881-887.
43. Buske-Kirschbaum A, Kern S, Ebrecht M, Hellhammer DH. Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris. *Brain Behav Immun.* 2007;21:92-99.
44. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev.* 2005;4:141-194.
45. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: An example of cytokine mediated sickness behavior? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:34-39.
46. Gottschalk M, Kümpfel T, Flachenecker P, Uhr M, Trenkwalder C, Holsboer F, et al. Fatigue and regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 277-280.
47. Kern S, Ziemssen T. Brain immune communication psychoneuroimmunology of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14:6-21.
48. Miller HA. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain Behav Immun* 2008, Sep 3 (Epub ahead of print) (Adelanto a impresión).
49. Myint AM, Schwarz MJ, Steinbusch HW, Leonard BE. Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab Brain Dis.* 2008 Dec 10. [Epub ahead of print] (Adelanto de impresión).
50. Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate towards and integrated view of depression. *Mol Psychiatry.* 2007;12:988-1000.
51. Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmunopathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;5:375-388.
52. Schiepers OJ, Wichers MG, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29:201-217.
53. Müller N, Schwarz MJ. Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission. *Neurotox Res.* 2006;10:131-148.
54. Müller N, Schwarz MJ. Immunology in schizophrenic disorders. *Nervenarzt.* 2007;78:253-256,258-260,262-263.
55. Müller N, Schwarz MJ. A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy: Schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258(Suppl 2):97-106.