

ARTICULO

Efecto inmunomodulador del estrés psicológico

Liseti Solano R, Emma Velásquez V.

Instituto de Investigaciones en Nutrición "Dr. Eleazar Lara". Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Correspondencia: Lic. Emma Velásquez V. Instituto de Investigaciones en Nutrición. Apartado Postal 3459. El Trigal. Valencia. Venezuela 2002-A. Teléfono 58 241-8214228; Fax: 58 241-8672852, 58 412-4809766.

Email: evelasque@uc.edu.ve;
Teléfono: 058-0424-4942320

RESUMEN

El sistema nervioso y el sistema inmune son los dos principales medios de adaptación del organismo, existiendo una conexión bidireccional entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico, que tiene un rol importante en muchas enfermedades, incluyendo los trastornos psiquiátricos. La psiconeuroinmunología, es el campo interdisciplinario que estudia la interacción entre estos tres sistemas y su impacto sobre la salud. El estrés es la perturbación de la homeostasis del organismo e incluye cambios fisiológicos, bioquímicos y de comportamiento. El estrés psicológico, definido como los acontecimientos y emociones que afectan la vida del individuo, requiere una respuesta de adaptación por su parte. Ante una situación de estrés, se incrementa la producción de CRH en el hipotálamo, se secreta ACTH por la hipófisis, y se estimula a la glándula suprarrenal para producir glucocorticoides y cortisol, los cuales actúan sobre diversos elementos del sistema inmune. Así, el estrés es un potente inductor de la respuesta inmune, tanto humoral como celular, modificando las respuestas Th1 y Th2. Se presenta evidencia que concluye que el estrés psicológico puede alterar la función inmune, afectando la salud del individuo.

Palabras clave: Estrés psicológico, sistema inmune, respuesta al estrés.

ABSTRACT

Immunosuppressive effect of psychological stress

The nervous and the immune system are the two main systems of the organism, existing a bidirectional connection among these two and the endocrine system, with an important role in many diseases, including psychiatric disorders. Studies of interaction among these three systems and their impact on health is the basis of psychoneuroimmunology. In a stress situation, CRH production increases in hypothalamus, and consequently pituitary gland increases ACTH secretion, which stimulates adrenal gland, to produce glucocorticoid and cortisol that affects the immune system components. Stress is the disruption of homeostasis and includes physiological, biochemical and behavioral changes. Psychological stress, defined as events and emotions that affect an individual's life, requires an adaptative response. Stress is a potent inducer on the immune response, both humoral and cellular components, by modifying Th1 and Th2 responses. Evidence presented concludes that psychological stress may impair immune function, affecting individual health.

Key words: Psychological stress, immune system, stress response.

INTRODUCCION

La relación entre el bienestar corporal y psicosocial se ha observado a través de la historia y de las culturas. En las últimas décadas los estudios sobre el estrés y sistema inmune (SI), han evidenciado que los retos psicológicos son capaces de modificar la respuesta inmune (1,2). Estas observaciones han señalado que diversos estados psicológicos, tales como las experiencias estresantes crónicas, positivas o negativas (ansiedad, tristeza y depresión), el afecto y la conducta, son capaces de influir en los estados corporales y en la capacidad de defensa del organismo (2-5); pero también el SI es capaz de inducir cambios en el afecto y en la conducta (6).

Los sistemas nervioso e inmune son los dos principales sistemas involucrados en el mantenimiento del equilibrio dinámico del organismo (homeostasis), representando un

mecanismo integrado de adaptación (4,7-9). Aunque el SI se ha considerado autónomo, en las últimas décadas diversos estudios han revelado la conexión bidireccional entre éste y los sistemas nervioso y neuroendocrino. A través de las vías neuronales y neuroendocrinas, el sistema nervioso central (SNC) regula al SI y, a su vez, señales del SI van al cerebro a través de mensajeros químicos secretados por células de este sistema (5,7,8,10,11).

El conocimiento creciente de esta bidireccionalidad en las interacciones entre el sistema inmune y el neuroendocrino, ha demostrado que su rol es muy importante en muchas enfermedades reumatológicas, autoinmunes, cardíacas, neurológicas, en la sepsis y en los trastornos psiquiátricos (8,11-13), así como en la etiología del cáncer (3). El estudio de esta comunicación bidireccional ha interesado a científicos y clínicos en el campo de la psiconeuroinmunología (PNI), que se enfoca en la interacción entre la conducta, la función neuronal y endocrina, los procesos inmunes y el impacto de estas interrelaciones sobre la salud (1,7,14,15).

Este artículo tiene como objetivo presentar información sobre la complejidad de estas interacciones y los posibles mecanismos que intervienen.

INTERACCION ENTRE LOS SISTEMAS NERVIOSO - ENDOCRINO – INMUNE

Sistema nervioso central

La comunicación entre los sistemas nervioso, inmune y endocrino es esencial para la defensa del organismo e involucra diversos mediadores: neurotransmisores, citoquinas, hormonas y factores humorales (16).

EL SNC ejerce un efecto modulador sobre el SI, mediado por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y por la inervación directa de

los órganos inmunes, así como a través de la médula suprarrenal (8,15,16).

El sistema nervioso simpático (SNS) es fisiológicamente el más diverso, y por medio de las fibras nerviosas simpática/noradrenérgica y simpática/neuropéptido Y (NPY) (8) inerva a los órganos linfoides, tanto primarios (médula ósea y timo), como secundarios (bazo y ganglios linfáticos), estableciendo conexiones anatómicas entre los sistemas nervioso e inmune (8,14,17,18). Por otra parte, las citoquinas del SI pueden actuar sobre las células del SNC, por medio de receptores específicos para las mismas (7).

Investigaciones sobre esta comunicación indican que los linfocitos T y B, los macrófagos, neutrófilos y las células citotóxicas naturales (NK) expresan receptores para neurotransmisores, como las catecolaminas (CA) y los neuropéptidos (7,11,14,17,18), y para las hormonas producidas por el eje hipotálamo-hipófisis-glándula blanco: suprarrenales, gónadas y la hormona del crecimiento (5,11,18). Estos neurotransmisores pueden inhibir la migración/quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos, la secreción de interleuquinas, la producción de anticuerpos y la actividad citolítica (1,5,15,19).

Un factor importante en la regulación de la función inmune por el sistema nervioso es el neuropéptido Y (NPY), que actúa como neurotransmisor y neuromodulador en el SNC y en el sistema nervioso periférico (8,20), presente en las fibras nerviosas que inervan a los órganos linfoides (8,21,22). Regula el consumo de alimentos y la homeostasis energética, así como aspectos conductuales, como la ansiedad y desórdenes relacionados con la depresión. El receptor Y1 del NPY está expresado en las células T, B, dendríticas y macrófagos (16,22) y junto con la noradrenalina, pueden controlar el flujo sanguíneo y afectar la migración de los

linfocitos (8,21). Aunque estos dos neurotransmisores están correlacionados, la proporción de ambos cambia con los patrones y la intensidad de la activación nerviosa (21). El NPY es liberado por una activación simpática prolongada e intensa, lo que lo hace un marcador de estrés más severo (20,21). Estudios *in vitro* han demostrado que este neurotransmisor suprime la actividad de las células NK de humanos, reduce la producción de interferón- δ (INF δ) e incrementa la interleukina-4 (IL-4) (8). El NPY es ansiolítico y su liberación es inducida por el estrés. Se ha reportado que en pacientes con depresión y en las personas que los cuidan, quienes están bajo estrés prolongado y severo, los niveles circulantes de NPY se correlacionaron con una reducción en la citotoxicidad de las células NK (21).

Recientemente se ha reportado el papel inmunomodulador de la 5-hidroxitriptamina (5-HT), conocida como serotonina. Está involucrado en la regulación de diversas funciones fisiológicas, como el sueño, el apetito y el comportamiento (9,16,23); así como, en una variedad de respuestas inmunocelulares: migración, fagocitosis, generación del anión superóxido y producción de interleuquinas. En los órganos periféricos, la serotonina es sintetizada y liberada por los mastocitos, los basófilos, las plaquetas y las células enterocromafines. (16,23). La respuesta celular inmune puede ser afectada por la serotonina, debido a que los linfocitos T poseen receptores y transportadores para este neurotransmisor (24-26).

En pacientes con depresión, el sistema serotoninérgico está afectado en el cerebro y en las células periféricas inmunes (24,27). En un estudio realizado por González y col., se determinó la proliferación basal de linfocitos, para evaluar la respuesta serotonina 5-HT_{1A} sobre la proliferación de linfocitos no activados o activados por mitógenos, en 29 pacientes con depresión mayor y en un grupo

control, sin historia familiar de enfermedad psiquiátrica. En el grupo con depresión, la proliferación basal de linfocitos fue tres veces más alta, no hubo respuesta a la concanavalina A y los receptores 5-HT_{1A} reaccionaron significativamente al agonista, con un incremento entre 31 y 54%, concluyendo que estas alteraciones pueden ser relevantes en la fisiopatología de este cuadro (24).

Sistema endocrino

La regulación del sistema inmunitario por parte del sistema endocrino, se ejerce primordialmente por un mecanismo de retroalimentación, a través de las catecolaminas (CA) y los glucocorticoides que actúan concertadamente para mantener el equilibrio interno (7,8,15,28).

De las catecolaminas provenientes de la glándula suprarrenal, la adrenalina es el principal neurotransmisor periférico en los humanos. La noradrenalina, es un neurotransmisor central, liberado por las fibras nerviosas simpáticas directamente a los tejidos diana. Ambas son secretadas ante una situación de peligro, participando en la respuesta típica de lucha o huida, aumentando la frecuencia cardíaca y el flujo sanguíneo al músculo esquelético (2,19,29).

El efecto de las CA sobre las funciones inmunocelulares se investigó en principio en humanos. Se demostró que una inyección subcutánea de adrenalina o noradrenalina, en dosis farmacológicas, afecta temporalmente la distribución de los linfocitos circulantes (30). La infusión de adrenalina y noradrenalina en los humanos induce una marcada elevación (400 - 600%) del número de las células NK. Después de la inyección de adrenalina, a los 5 minutos se observó un incremento importante del número y actividad de las células NK, un incremento de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y una disminución del

número de linfocitos CD3+ y CD4+, mientras que los linfocitos CD2+ y CD8+ no mostraron cambios. De igual forma, el estrés psicológico agudo (por ejemplo, hablar en público), induce un aumento de las células NK y de los linfocitos CD8+. El incremento de la actividad del SNS eleva los niveles circulantes de las catecolaminas, modulando la distribución de las células NK a través de una vía β adrenoreceptor dependiente (31).

La acción de los glucocorticoides y sus análogos sobre el SI se ejerce a través de los receptores localizados en la membrana de los linfocitos T y de los macrófagos (4,7,31,32). Estos receptores alteran el funcionamiento de la célula linfocítica a través de una acción moduladora de los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPC), lo que sugiere que este es el principal mecanismo regulatorio de estas hormonas sobre la respuesta inmune (33,34).

En situaciones de estrés, se activa el eje HPA con la consecuente liberación de los glucocorticoides, pudiendo modular la transcripción de varias interleukinas (IL-1, IL-13, IL-5, IL-6, IL-8), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor estimulante de colonias (GM-CSF) (15,19).

Los glucocorticoides tienen un papel central en el mantenimiento de la salud y la prevención de enfermedades, por lo que los desórdenes autoinmunes, inflamatorios e infecciosos (33,35), así como trastornos psiquiátricos, se han asociado con disminución de la respuesta a los glucocorticoides (resistencia a glucocorticoides) (36).

Diversos estudios han señalado que la elevación de los glucocorticoides con el estrés tienen un importante efecto inmunosupresor sobre los linfocitos y los macrófagos, además de que inhiben la síntesis de interleukinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-

α), las interleukinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12 y el interferón gamma (INF- γ) (15,36,37).

Glaser y col., han reportado en mujeres posmenopáusicas, que aquellas que reaccionaban con mayor estrés (manifestado por la forma en cómo enfrentaban los retos de la vida diaria) y además tenían carencias afectivas y depresión, presentaban niveles más bajos de interleukinas (IL-1, IL-8) y más altos de cortisol, que las mujeres con menos estrés y más afecto positivo (asociado con actividad social, ejercicio y conductas saludables) (38).

Sistema inmune

La respuesta inmune es regulada por las células presentadoras de antígenos (CPA), los monocitos/macrófagos, las células dendríticas y otras células fagocíticas, componentes éstos de la inmunidad innata, así como por las subpoblaciones de linfocitos T cooperadores Th1 y Th2 (inmunidad adquirida o adaptativa) (4,8) y por las células T reguladoras (Treg) que controlan la autoinmunidad patogénica (39).

Las células Th1 secretan principalmente INF γ , IL-2, IL-6, IL-1 y TNF, las cuales promueven la inmunidad celular, las células Th2 secretan IL-4, IL-9, IL-10 e IL-13, relacionadas con la inmunidad humoral (15,27,40), las Tregs producen Th17, participan en el control extracelular de patógenos y tienen un importante papel en la autoinmunidad (39), inhibiendo la respuesta antitumoral a través de diversos mecanismos, bloqueando la activación de linfocitos CD8+ y CD4+⁹, e inhibiendo la actividad citotóxica de las NK (41).

El sistema inmune ejerce sus efectos sobre el SNC a través de la acción de las interleukinas (5,13), liberadas en el cerebro por los astrocitos y las microglías (13) como respuesta a los estresores; y por las interleukinas sistémicas, las cuales pueden

ingresar al tejido nervioso, (4,5,16) a través de mecanismos de transporte saturables (27), en sitios donde la barrera hemato-encefálica es relativamente permeable (5,27), alterando la función del eje HPA (13).

Los eventos estresantes y los retos inmunológicos también pueden comprometer la integridad de la barrera y por lo tanto, influir en el ingreso de las interleuquinas al parénquima cerebral (27). Durante la respuesta de fase aguda se producen IL-1, IL-6 y TNF, los cuales ejercen efectos sobre el SNC (5,8,13) e inducen síntomas como fiebre, letargia, anorexia y fatiga (1,5).

Las interleuquinas proinflamatorias incrementan la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) de la eminencia media, permitiendo a la hipófisis liberar hormona adrenocorticotropa (ACTH), lo que induce modificaciones en el metabolismo de los glucocorticoides y catecolaminas (4,5). Estudios en modelos animales han permitido observar que las interleuquinas también influyen en la actividad de la CRH de la amígdala central y en el incremento de la utilización de 5-HT y de la noradrenalina dentro de los núcleos paraventriculares del hipotálamo (27).

Como se señaló previamente, las interleuquinas pueden ingresar al tejido nervioso y activar la cascada endocrina (4). Estudios en humanos han demostrado que las enfermedades depresivas están asociadas a niveles elevados de interleuquinas proinflamatorias, principalmente la IL-1 β , la IL-6, el TNF- α y el INF- α , y de interleuquinas antiinflamatorias, como la IL-4 y la IL-10, las cuales pueden influir en las interacciones entre el sistema inmune y el cerebro y sus efectos en la psicopatología (27).

ESTRES

El estrés se define como una perturbación de la homeostasis normal del organismo

(9,18,37,42). En este contexto, el estrés se refiere a cualquier reto físico o psicológico que plantea una amenaza real o percibida a la integridad del individuo (42,43).

El término estrés psicológico abarca experiencias de la vida, que incluyen cambios en la vida personal, violencia doméstica, muerte de un ser querido o pérdida del trabajo, las cuales requieren adaptación por parte del individuo afectado (13,44). Se produce cuando las demandas del entorno de una persona desbordan su capacidad de adaptación, o su capacidad para hacer frente a eventos, situaciones o emociones que son percibidas como negativas y que afectan su bienestar (32,44,45). El estrés social y el psicológico forman parte de la vida diaria pero la frecuencia, los efectos deletéreos y la carga acumulada de los factores estresantes son diferentes entre los individuos, así como la forma de enfrentarlos (13,30).

Los eventos estresantes pueden incrementar la vulnerabilidad del organismo a ciertas enfermedades, ejerciendo un efecto inmunosupresor, que se manifiesta fundamentalmente en aquellas patologías que están vinculadas directamente con los mecanismos inmunológicos, tales como las infecciones, las enfermedades autoinmunes y las neoplasias (3,13,32,46).

Dependiendo de su duración e intensidad, el estrés se puede clasificar en agudo, que persiste por minutos, horas (tomar un examen) y crónico, que persiste días, meses y años (viudez, desempleo) (46,47). Se debe distinguir el eustrés del distrés. El eustrés (estrés positivo) es un evento neutral o placentero. El distrés (estrés negativo) puede ser emocional o físicamente amenazador, severo y prolongado. (32,46).

Respuesta ante el estrés

La respuesta fisiológica al estrés es muy compleja e involucra diversos mecanismos que afectan prácticamente a todos los

sistemas del organismo, especialmente al neuro-inmuno-endocrino (42). Esta mediada por el SNS y por el eje HPA (18,19,48). Este eje es un sistema jerárquicamente organizado, el cual responde a los desafíos físicos y psicológicos con el fin de permitir al organismo adaptarse a los retos internos o externos (4,43). El hipotálamo recibe información desde la periferia, la procesa y ajusta la respuesta a través del SNS y de la secreción hormonal del eje HPA (5,19,40). Durante situaciones de alarma o de estrés, desencadenadas por estímulos cognoscitivos como las emociones o no cognoscitivos como los antígenos, la CRH y la arginina-vasopresina (AVP) son liberadas desde los núcleos paraventriculares (PVN) del hipotálamo (4,5,8,19). La CRH actúa como un sistema fisiológico regulador del SNC que integra las respuestas del organismo a las situaciones de estrés (13). Es liberada minutos después de un estrés agudo, produciéndose así una situación de alerta (5,42). A la par, existe una inhibición de funciones vegetativas como el apetito, el estímulo sexual y la reproducción (5,9). Ante la reacción de CRH, la adenohipófisis responde con la producción de proopiomelanocortina, una poliproteína que da origen a ACTH, a la β endorfina (opiáceos que producen analgesia) y a la hormona α estimulante de los melanocitos que promueve la pigmentación de la piel y ejerce acción supresora sobre el SI (5).

La secreción excesiva de ACTH estimula a la glándula suprarrenal induciendo un aumento en la secreción de cortisol y glucocorticoides (4). La producción de interleuquinas y de los mediadores de inflamación están disminuidos, así como su acción sobre las células T. A su vez, el SI puede activar el sistema de estrés por medio de las interleuquinas que estimulan a la CRH, especialmente el $TNF-\alpha$, IL-1 e IL-6, activando el sistema de estrés *in vivo* (Figura 1) (43).

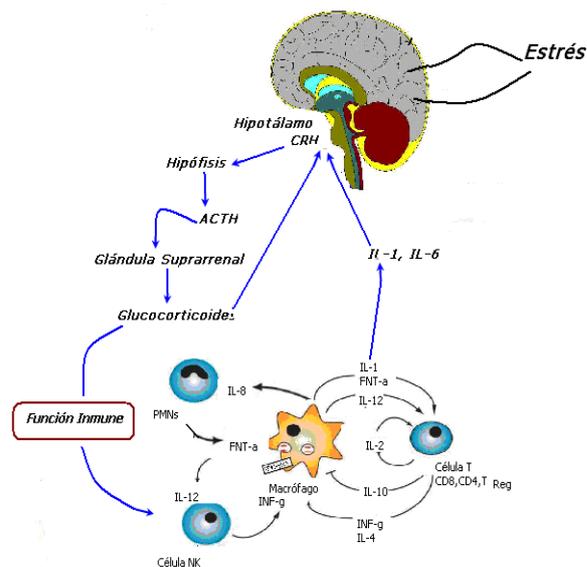


Figura 1. El hipotálamo recibe información desde la periferia. Los estresores y las IL-1, IL-6 incrementan la producción de CRH en el hipotálamo, ante esta acción, la hipófisis responde produciendo ACTH, la secreción excesiva de ACTH estimula a la glándula suprarrenal, se induce un aumento en la producción de glucocorticoides y cortisol, los cuales actúan sobre diversos elementos del sistema inmune.

Estrés psicológico e inmunidad celular

Estudios en humanos y en animales de experimentación han mostrado que el estrés psicológico puede suprimir o aumentar la respuesta inmune (2,9), dependiendo de la duración del estrés (agudo o crónico) (11,13,48). El estrés psicológico agudo se asocia con estimulación del SI, que conduce a un incremento en la respuesta de hipersensibilidad retardada, actividad de las células NK, linfocitos CD8+, $TNF-\alpha$, así como un aumento en la producción de IL-6, IL-4, IL-10, IL-13 e inmunoglobulina A secretora. Por otra parte, se ha mostrado que el estrés psicológico crónico, disminuye las células B, los niveles de linfocitos, la proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos, así como la actividad de las células NK (47,49).

Matalka revisó modelos de estrés mental agudo y crónico, para estudiar la modulación de la inmunidad celular por las catecolaminas y el estrés psicológico; concluyendo que el estrés agudo induce la producción de interleuquinas proinflamatorias (respuesta

Th1), a través de una leve y transitoria elevación de catecolaminas y cortisol, las cuales se relacionan con la ansiedad y que el estrés mental prolongado conduce a una disfunción de la respuesta inmune con predominio de la respuesta Th2 y alteración de la relación Th1/Th2 (37). Otros estudios han reportado una asociación entre el estrés crónico, como el de las personas (cónyuge o familiares) que cuidan a un paciente con demencia progresiva (enfermedad de Alzheimer), con el deterioro de la función inmune, manifestada por disminución de las células citotóxicas NK, reducción de los linfocitos T de memoria en respuesta al Virus tipo I del Herpes Simple y disminución de la proliferación de los linfocitos T. Según los autores, estos hallazgos demuestran que el estrés crónico está asociado con alteración de la función de los linfocitos T (30,48).

Se ha reportado también que el estrés puede alterar la función inmune, influyendo en la aparición y desarrollo de las enfermedades neoplásicas (50,51). El estrés puede aumentar el riesgo al cáncer por medio de mecanismos que actúan solos o en forma combinada, como son la alteración de la actividad de las NK, de los mecanismos reparadores del ADN y de la apoptosis o muerte celular programada (51).

CONCLUSIONES

Las evidencias científicas muestran la interrelación entre los sistemas neuroendocrino e inmune y que el estrés altera esta intrincada relación; materia objeto de estudio de la psiconeuroinmunología. El estrés psicológico modula la función inmune por diversos mecanismos y los cambios dependerán de la naturaleza, duración e intensidad del evento estresante, así como de la personalidad, estado psicológico, edad y sexo del individuo. Se ha evidenciado que la relación entre pensamientos, creencias conductas y emociones positivas influyen en la remisión de patologías como el cáncer.

REFERENCIAS

1. Sánchez M, González RM, Padrón Y, Macías C. Estrés y sistema inmune. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2007; 23(2).
2. Hall J, Cruser D, Podawiltz A, Mummert D, Jones H, Mummert M. Psychological Stress and the Cutaneous Immune Response: Roles of the HPA Axis and the Sympathetic Nervous System in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Dermatology Research and Practice* 2012; vol 2012, Article ID 403908, 11 pages doi:10.1155/2012/403908.
3. Peled R, Carmil D, Siboni-Samocho O, Shoham-Vardi I. Breast cancer, psychological distress and life events among Young women. *BMC Cancer* 2008; 8: 245-250.
4. Kern S, Ziemssen T. Brain-immune communication psychoneuroimmunology of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14:6-21.
5. More S, Corado J. *Inmunología Actual. Bases fisiológicas para la comprensión de las alteraciones del sistema inmune.* Alfa editores. 2003.
6. Leonard BE. HPA and Immune Axes in Stress: Involvement of the serotonergic system. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13:268-276.
7. Ziemssen T, Kern S. Psychoneuro-immunology-cross-talk between the immune and nervous systems. *J Neurol* 2007; 254(Suppl 2):8-11.
8. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve an integrative interface between two supersystems: The brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000; 52:595-638.
9. Priyadarshini S, Aich P. Effects of psychological stress on innate Immunity and metabolism in humans: A systematic Analysis. *PLoS One* 2012; 7:1-14.
10. Linares VR, Burón RR, Piqueras JA, García LJ, Oblitas L. *Psiconeuroinmunología: conexiones entre sistema nervioso y sistema inmune.* *Suma Psicológica* 2008; 15:115-142.
11. Marques AH, Cizza G, Sternberg E. Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29:27S-32S.

12. Frick LR, Barreiro ML, Rapanelli M, Zappia MP, Brocco M, Mongini C, Genaro AM, Cremaschi AG. Chronic restraint stress impairs T-cell immunity and promotes tumor progression in mice. *Stress* 2009; 12:134-143.
13. Reiche EM, Kaminami H, Vargas SO. Stress and depression-induced immune dysfunction: Implications for the development and progression of cancer. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17:515-527.
14. Zachariae R. Psychoneuroimmunology: A bio-psycho-social approach to health and disease. *Scandinavian J Psychol* 2009; 50:645-651.
15. Alves GJ, Palermo-Neto J. Neuroimunomodulação: sobre o dialogo entre os sistemas nervoso e imune. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29: 63-69.
16. Tayebati SK, Amenta F. (Neuro) Transmitter Systems in Circulating Immune Cells: A Target of immunopharmacological interventions? *Curr Med Chem* 2008; 15:3228-3247.
17. Sanders VM, Kohm A. Sympathetic nervous system interaction with the immune system. *Int Rev Neurobiol* 2002; 52:17-41.
18. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004; 130:601-630.
19. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003; 24:444-448.
20. Ruohonen ST, Savontaus E, Rinne P, Rosmaninho-Salgado J, Cavadas C, Ruskoaho H, Koulou M, Pesonen U. Stress-induced hypertension and increased sympathetic activity in mice overexpressing neuropeptide Y in noradrenergic neurons. *Neuroendocrinology* 2009; 89:351-360.
21. Zukowska Z, Pons J, Lee EW, Li L. Neuropeptide Y: a new mediator linking sympathetic nerves, blood vessels and immune system?. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81:89-94.
22. Wheway J, Mackay CR, Newton RA, Sainsbury A, Boey A, Herzog H, Mackay F. A fundamental bimodal role for neuropeptide Y1 receptor in the immune system. *JEM* 2005; 202:1527-1538.
23. Durk T, Panther E, Muller T, Sorichter S, Ferrari D, Pizzirani C, Di Virgilio F, Myrtek D, Norgauer J, Idzko M. 5-Hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LPS-primed human monocytes via stimulation of different 5-HTR subtypes. *Int Immunol* 2005; 17:599-606.
24. González A, Fazzino F, Castillo M, Mata S, Lima L. Serotonin, 5-TH1A serotonin receptors and proliferation of lymphocytes in major depression patients. *Neuroimmunomodulation* 2007; 14:8-15.
25. Meredith EL, Chamba A, Holder MJ, Barnes NM, Gordon J. Close encounters of the monoamine kind: immune cells betray their nervous disposition. *Immunology* 2005; 115:289-295.
26. Pacheco R, Riquelme E, Mikes Kalergis A. Emerging evidence for the role of neurotransmitters in the modulation of T cell responses to cognate ligands. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2010; 10:65-83.
27. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *Rev Psychiatr Neurosci* 2009; 34:4-20.
28. Elftman MD, Hunzeker JT, Mellinger JC, Bonneau RH, Norbury CC, Truckenmiller ME. Stress-induced glucocorticoids at the earliest stages of Herpes simplex Virus-1 infection suppress subsequent antiviral immunity, implicating impaired dendritic cell function. *J Immunol* 2010; 184:1867-1875.
29. Strawn JR, Geraciotti TD Jr. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2008; 25:260-271.
30. Hawkley L, Cacioppo JT. Stress and the aging immune system. *Brain Behav Immun* 2004; 18:114-119.
31. Oberbeck R. Catecholamines: Physiological immunomodulators during health and illness. *Curr Med Chem* 2006; 13:1979-1989.
32. Sánchez M, González R, Suárez V, Abraham C. Asociación entre el estrés y las enfermedades infecciosas, autoinmunes, neoplásicas y cardiovasculares. *Rev Cubana Hematol Inmunol Med Transf* 2006; 22(3).

33. Thaddeus W, Pace W, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007; 1:9-19.
34. Díaz-Gallardo MY, Cote-Vélez A, Charli JL, Bravo Joseph-Bravo P. A Rapid Interference between Glucocorticoids and cAMP-Activated Signalling in Hypothalamic Neurons Prevents Binding of Phosphorylated cAMP Response Element Binding Protein and Glucocorticoid Receptor at the CRE-Like and Composite GRE Sites of Thyrotrophin-Releasing Hormone Gene Promoter. *J Neuroendocrinol* 2010; 22:282-293.
35. Miller GE, Ritche AK, Sheldon C. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psycho* 2002; 21(6):531-541.
36. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26(3):189-201.
37. Mataka KZ. Neuroendocrine and cytokines-induced response to minutes, hours and days of mental stress. *Neuroendocrinol Lett* 2003; 24:867-874.
38. Glaser R, Kielcot-Glaser J, Marucha P, MacCallum R, Laskowski B, Malarkey W. Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:450-456.
39. Quintana F, Basso A, Iglesias A, Korn T, Farez M, Betelli E, Caccamo M, Oukka M, Weiner H. Control of Treg and TH17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2008; 453:65-71.
40. Tausk F, Elenkov I, Moynihan J. Psychoneuro-immunology. *Dermatol Ther* 2008; 1:22-31.
41. Malvicini M, Puchulo G, Matar P, Mazzolini G. Inmunoterapia del cáncer. Importancia de controlar la inmunosupresión. *Medicina (Buenos Aires)* 2010; 70:565-570.
42. Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V. Stress, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Eating Disorders. *Neuropsychobiology* 2008; 57:95-115.
43. Ruiz RJ, Avant KC, Faan RN. Effects of maternal prenatal stress on infant outcomes. A synthesis of the literature. *ANS Adv Nurs Sci* 2005; 28:345-355.
44. Coussons-Read ME, Okun ML, Schmitt MP, Giese S. Prenatal stress alters cytokine levels in a manner that may endanger human pregnancy. *Psychosom Med* 2005; 67:625-631.
45. Chen E, Miller GE. Stress and inflammation in exacerbations of asthma. *Brain Behav Immun* 2007; 21:993-999.
46. Cutolo M, Straub R. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13:277-282.
47. Romeo J, Wärnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Marcos A. Neuroimmunomodulation by nutrition in stress situations. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15:165-169.
48. Damjanovic AK, Yang Y, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Nguyen H, Laskowski B, Zou Y, Beversdorf DQ, Weng N. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients. *J Immunol* 2007; 179:4249-4254.
49. Marazziti D, Ambrogi F, Abelli M Di Nasso E, Catena M, Massimetti G, Carlini M, Dell'Osso L. Lymphocyte subsets, cardiovascular measures and anxiety state before and after a professional examination. *Stress* 2007; 10:93-99.
50. Sirera R, Sánchez PT, Camps C. Inmunología, estrés, depresión y cáncer. *Psicooncología* 2006; 3:35-48.
51. Pocino M, Castés M. Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral. *Creando Salud* 2009. Disponible en [www.http://creandosalud.org/index.php?option=com_content&task=view&id=53&Itemid=70](http://creandosalud.org/index.php?option=com_content&task=view&id=53&Itemid=70).