



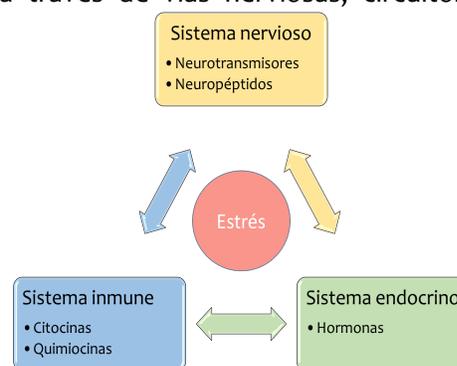
Interacciones neuroendocrinoinmunológicas



El sistema inmune cumple con muchas funciones reguladoras en el organismo y está involucrado en varios procesos homeostáticos, como la defensa ante estímulos nocivos, ya sea una infección o lesión tisular, sin embargo hay otros sistemas involucrados en estos procesos, como el sistema nervioso y el sistema endocrino.

En los últimos años, diversos experimentos han demostrado que existe una estrecha asociación entre el sistema inmunológico y el eje neuroendocrino, lo cual llevó a la conclusión de que el sistema inmune no sólo se regula por citocinas o quimiocinas, sino que también por neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas; a su vez, las citocinas pueden regular el funcionamiento del eje neuroendocrino. Todas estas interacciones giran en torno al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el arco reflejo antiinflamatorio y los sistemas simpático y parasimpático.

Las interacciones neuroendocrinoinmunológicas se refieren al sistema de comunicación bidireccional y constante entre el sistema nervioso, endocrino e inmunológico a través de vías nerviosas, circuitos hormonales, citocinas, neuropéptidos y quimiocinas. Estos circuitos se activan en situaciones de estrés, como infecciones, traumatismos, alteraciones metabólicas, embarazo, envejecimiento, deterioro físico y de tipo procesivo (este último depende de la interpretación que hace el individuo de su ambiente, incluyendo aquí el estrés social). A partir del estudio de estas interacciones se comenzó a entender cómo influye el estado emocional de los pacientes, donde la respuesta al estrés modifica el curso de enfermedades infecciosas, oncológicas, crónico-degenerativas y autoinmunes, a partir de la modulación de la respuesta inflamatoria.



Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y estrés

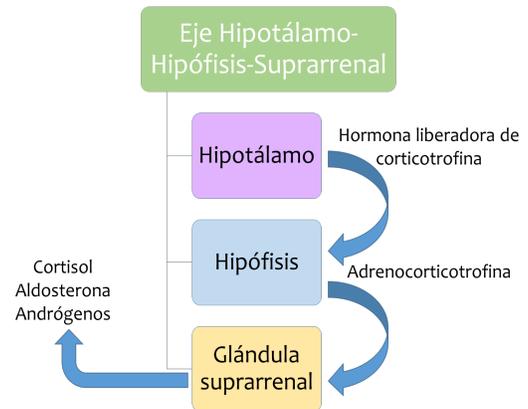
El estrés fue definido en la década de 1930 como una respuesta fisiológica de adaptación ante estímulos percibidos como amenazantes, en la cual se disparan mecanismos reguladores cuya finalidad es preparar al organismo para afrontar una situación de alta demanda energética, también conocida como “reacción de lucha o huida”, a través de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el cual tiene como consecuencia la liberación de cortisol, catecolaminas y citocinas proinflamatorias.

La respuesta de este sistema ante un estímulo estresor activa el estado de alerta, acelera los reflejos motores, mejora la atención y la función cognitiva, disminuye el apetito y el interés sexual, y aumenta la tolerancia al dolor. Además, hay cambios en la función cardiovascular, promoviendo mayor circulación en tejidos como el muscular, cardíaco, renal y cerebral, y aumenta el metabolismo, favoreciendo la gluconeogénesis. En cuanto al sistema inmunológico, se estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α , que actúan de forma sinérgica en el hígado para estimular la respuesta de fase aguda, y en el sistema nervioso central, particularmente en los órganos circunventriculares y los núcleos preóptico y paraventricular hipotalámicos, estimulando la síntesis y secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), vasopresina y otros neuropéptidos. La CRH actúa en la hipófisis, estimulando la liberación de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) la cual, a su vez, induce la síntesis y secreción de cortisol, aldosterona y andrógenos por las glándulas suprarrenales. Adicionalmente, las citocinas proinflamatorias ejercen su acción en el cerebro, generando cambios conductuales denominados *sickness behavior*, los cuales se caracterizan por astenia, adinamia, dificultad para concentrarse y anorexia.

La liberación de glucocorticoides por la corteza suprarrenal es una de las principales respuestas de adaptación al estrés, ya que estas moléculas son potentes agentes catabólicos que promueven el metabolismo para movilizar las reservas energéticas y actúan también como antagonistas de la insulina. En niveles

fisiológicos, el cortisol en una situación de estrés agudo actúa como inmunomodulador, mientras que en situaciones en donde su concentración aumenta como en el estrés crónico, tiene un efecto inmunosupresor, ya que inhiben la expresión de factores de transcripción para citocinas y moléculas de adhesión, e inhiben también enzimas como fosfolipasa A2, COX-2 e iNOS, entre otros mecanismos antiinflamatorios.

Una de las principales células efectoras dentro de este sistema es el mastocito, que tiene la capacidad de activarse ante los cambios hormonales involucrados en este eje, como el aumento de CRH, generando inflamación neurogénica o estéril (en ausencia de microorganismos), lo cual puede contribuir a enfermedades inflamatorias como la neurodermatitis o el asma.



Alteraciones del eje neuroendocrino-inmunológico

Las interacciones descritas previamente regulan la respuesta ante el estrés, gracias a ello, nos adaptamos a situaciones de alta demanda metabólica; sin embargo, cuando la carga de estrés sobrepasa nuestra capacidad de respuesta se presentan diversas alteraciones inflamatorias, metabólicas, o incluso psiquiátricas.

Enfermedades asociadas a alteraciones en el eje neuroinmunoendocrino	
Entidad clínica	Alteración
Neurodermatitis	Activación de mastocitos por niveles séricos elevados de CRH
Asma	
Síndrome de intestino irritable	
Sepsis	Apoptosis de linfocitos por depleción de cortisol y supresión del arco reflejo antiinflamatorio
Depresión	Alteraciones en el metabolismo de neurotransmisores y producción de metabolitos neurotóxicos inducidos por citocinas proinflamatorias
Esquizofrenia	
Diabetes mellitus tipo 2	Resistencia a la insulina debido a niveles séricos elevados de cortisol y TNF- α .

Referencias

1. Webster, J.I., Tonelli, L. & Sternberg, E.M., 2002. Neuroendocrine regulation of immunity. Annual Review of Immunology, 20(1), pp.125–163.
2. Willemze, R. a. et al. Neural reflex pathways in intestinal inflammation: hypotheses to viable therapy Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Jun;12(6):353-62
3. Theoharides, T.C. et al.. Mast cells and inflammation. Biochimica et Biophysica Acta -Molecular Basis of Disease, 2012;2(1):21–33.
4. Theoharides, T.C. et al., 2004. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. Trends in Pharmacological Sciences, 2004;25(11):563–568.
5. McGovern, A.E. & Mazzone, S.B. Neural regulation of inflammation in the airways and lungs. Auton Neurosci. 2014;182:95-101.
6. McEwen, B.S. et al. Mechanisms of stress in the brain. Nature Neuroscience. 201518(10): 1353–63.
7. Paus, R., Theoharides, T.C. & Arck, P.C. Neuroimmunoendocrine circuitry of the “brain- skin connection.” Trends in Immunology, 2006;27(1):32–39.

Última revisión: enero de 2020