

ORIGINAL

Stress in the thymous and the immune response, a bibliographic review from psychoimmunoendocrinology

El estrés en el timo y la respuesta inmune, una revisión bibliográfica desde la psicoimmunoendocrinología

Fidel Jesús Moreno Cubela¹  , Katherine de la Caridad Garrido Benítez¹ , Luis Rafael Céspedes Gamboa¹ 

¹Universidad de Ciencias Médica de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo. Granma, Cuba.

Citar como: Moreno-Cubela FJ, Garrido-Benítez K de la C, Céspedes-Gamboa LR. Stress on the thymus and immune response, a bibliographic review from psychoimmunoendocrinology. AG Salud. 2023; 1:3. <https://doi.org/10.62486/agsalud20233>

Enviado: 04-01-2023

Revisado: 09-04-2023

Aceptado: 30-06-2023

Publicado: 01-07-2023

Editor: Prof. Dr. Javier González Argote 

ABSTRACT

Introduction: psychoneuroimmunoendocrinology is an integrative science that focuses on immunity as a physical-biochemical and psychological problem. The immune response is the mechanism with which the body reacts against foreign substances. Stress is the body's way of responding to any type of demand. One of the structures affected by stress is the thymus gland.

Objective: to describe the influence of stress on the thymus and the immune response from a psychoneuroimmunoendocrinological perspective.

Method: a search was carried out in the databases Scopus, PubMed, Medgrphic, Science Direct, Scholar Google, Scielo, and in updated scientific books and journals. 26 bibliographies were selected, mainly from the last 5 years.

Development: the sympathetic nervous system, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the immune system with the thymus as one of its central organs, in integration with its components, are the material basis of the immune response. Psychological stress can alter the immune response through direct innervation of lymphoid organs. These effects have disastrous consequences for homeostasis, resulting in the appearance of diseases and the weakening of the immune response in periods of human ontogeny.

Conclusions: stress causes lymphocytopenia, a decrease in monocytes, macrophages, mast cells, T cells, NK cells and involution of the thymus, which has a negative impact on thymopoiesis, causing immunosenescence and favoring the development of various pathologies. Psychoneuroendocrinoimmunological procedures constitute a range of therapeutic-diagnostic options for multiple diseases, from Medicina Alter

Keywords: Physiological Stress; Psychological Stress; Thymus; Immunology.

RESUMEN

Introducción: la psiconeuroinmunoendocrinología es una ciencia integradora que enfoca la inmunidad como problema físico-bioquímico y psicológico. La respuesta inmune es el mecanismo con el que el cuerpo reacciona contra sustancias extrañas. El estrés es la forma en que el cuerpo responde a cualquier tipo de demanda. Uno de las estructuras afectadas por el estrés es la glándula timo.

Objetivo: describir la influencia del estrés en el timo y en la respuesta inmune desde la perspectiva psiconeuroinmunoendocrinológica.

Método: se realizó una búsqueda en las bases de datos Scopus, PubMed, Medgrphic, Science Direct, Scholar Google, Scielo, y en libros y revistas científicas actualizadas. Se seleccionaron 26 bibliografías, fundamentalmente de los últimos 5 años.

Desarrollo: el sistema nervioso simpático, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema inmunológico con el timo como uno de sus órganos centrales, en integración con sus sucomponentes son la base material de la respuesta inmune. El estrés psicológico puede alterar la respuesta inmune por la inervación directa de los

órganos linfoides. Estas afectaciones tienen nefastas consecuencias para la homeostasis, concretándose en la aparición de enfermedades y el debilitamiento de la respuesta inmune en los periodos de la ontogenia humana.

Conclusiones: el estrés provoca linfocitopenia, disminución de monocitos, macrófagos, mastocitos, células T, células NK e involución del timo, la que repercute negativamente en la timopoyesis, causando inmunosenescencia y favoreciendo el desarrollo de diversas patologías. Procedimientos psiconeuroendocrinoinmunológicos constituyen un abanico de opciones terapéutico-diagnósticas para múltiples enfermedades, desde Medicina Alternativa hasta el empleo de células madre para rejuvenecimiento de timo.

Palabras clave: Estrés Fisiológico; Estrés Psicológico; Timo; Inmunología.

INTRODUCCIÓN

La respuesta inmune constituye la acción coordinada y conjunta de las moléculas y células que constituyen el sistema inmune para defender el organismo de sustancias que parecen extrañas. Una respuesta inmunitaria eficiente protege contra muchas enfermedades, una respuesta inmunitaria ineficiente permite que las enfermedades se desarrollen y una respuesta inmunitaria excesiva o equivocada causa trastornos del sistema inmunitario.⁽¹⁾

El estrés es la forma en que el sistema nervioso y el cuerpo responden a cualquier tipo de demanda. Cualquier desafío o cambio biopsicosocial puede generarlo, lo cual está relacionado con afecciones a la salud humana.⁽²⁾ Distintas situaciones procesadas por el sistema de creencias de cada individuo, son capaces de generar sentimientos negativos: enojo, ira, miedo, depresión, desesperanza. Este tipo de sentimientos activan mecanismos bioquímicos a nivel neuroendocrino que tienden a disminuir o suprimir la respuesta inmune.

Uno de las estructuras afectadas por el estrés es la glándula timo, que es un órgano linfóide central y especializado que desempeña un importante papel en la respuesta inmune, al ser responsable de la maduración y diferenciación de los linfocitos T.⁽³⁾

La psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) surgió en el siglo XIX como ciencia integradora y convirtió a la inmunidad en un problema no sólo biológico y fisicoquímico, sino también psicológico, teniendo en cuenta el papel que desempeña el sistema nervioso y la acción psíquica sobre el organismo.⁽⁴⁾ Surge entonces un concepto de sistema de sistemas integrado, lo que implica una comunicación entre la psiquis, los sistemas nervioso, endocrino y el sistema inmune y trae como consecuencia que tanto el estrés físico como el neurógeno y mental traigan manifestaciones orgánicas.

El sistema endocrino, como el inmune, el neurológico y la esfera psicológica se hallan mediatizados por los procesos sociales.⁽⁵⁾

A través del sistema nervioso, principalmente el sistema autónomo se inerva a los órganos endocrinos y al sistema inmune. Las hormonas tienen, a su vez, la capacidad de influenciar al sistema inmune, ya que todos los órganos de dicho sistema cuentan con receptores para hormonas, y por otro lado, el sistema nervioso autónomo inerva el timo, los órganos linfoides primarios y secundarios.⁽⁴⁾

El descubrimiento de que las interleucinas (IL) podían ser sintetizadas tanto por el sistema inmune como por glías, neuronas y órganos endocrinos, así como de la capacidad de los linfocitos activados⁽⁶⁾, los glóbulos blancos al igual que el timo y otros tejidos inmunes de producir hormonas como FSH, LH, TSH, GH, prolactina, ACTH y betaendorfinas⁽⁴⁾ manifiesta cada vez con mayor rigor el nivel de integración de estos sistemas, y cómo la afección de uno puede influir en los demás.

Están cada día en avance los conocimientos relacionados con la respuesta inmune, el timo y la manera en que el estrés influye sobre estos: se descubre o actualiza sobre las funciones tanto de los mediadores y receptores clásicos como de los nuevos. Los efectos de su mal funcionamiento son una clara línea de investigación en este campo.

Los autores consideran que el estrés y sus efectos nocivos constituyen hoy una pandemia que afecta al mundo occidental, incluida a Cuba, por lo que los factores protectores para hacerle frente desde todas las perspectivas son una prioridad para los investigadores de las Ciencias de la Salud. Sin embargo, la bibliografía en español de los últimos 5 años que trate este tema de una forma concreta y con enfoque científico es escasa. Todo esto lleva a los autores a plantearse el siguiente problema científico:

¿Cómo influye el estrés en el timo y la respuesta inmune del individuo desde la perspectiva psiconeuroinmunoendocrinológica?

La presente investigación compacta en un solo material información fragmentada y novedosa sobre un tema tan actual como la inmunomodulación por el estrés relacionada con el timo, desde el campo de la PNIE. Sugiere además ideas para investigaciones futuras a partir de los avances logrados. Actualiza y brinda, por tanto, una visión integral de la respuesta inmune, la cual tiene significación especial para la práctica docente,

asistencial, terapéutica e investigativa del profesional de las Ciencias Médicas; y brinda una reflexión para cualquier individuo de la sociedad sobre la importancia del estrés como factor de riesgo para la salud.

La presente investigación se desarrolló con el objetivo de describir la influencia del estrés en el timo y en la respuesta inmune del individuo desde la perspectiva psiconeuroinmunoendocrinológica.

MÉTODO

Se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica y revisión en los idiomas español e inglés, utilizando las palabras clave estrés fisiológico, estrés psicológico, timo, neuroendocrinología, neuroinmunomodulación, physiologic stress, thymus gland, /immunology, neuroendocrinology, neuroimmunomodulation y immune response. Se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus, Medagraphic, ScienceDirect, Scholar Google y Scielo. Se seleccionaron los artículos de revistas científicas en el tema en cuestión, entre artículos originales, revisiones bibliográficas fundamentalmente de los últimos 5 años. Se consultó además monografías especializadas en el tema y una página web de contenido científico certificadas como sitio de información de confianza. Del total de bibliografías, quedaron 26 citas que constituyeron las referencias de la actual investigación.

DESARROLLO

Cabe destacar que el término estrés no tiene una valoración definida, y el mismo carece de especificidad, debido a su naturaleza fenomenológica y perceptiva. Hans Selye fue quien creó este concepto y lo definió como un síndrome causado por distintos agentes nocivos que son capaces de producir una respuesta inespecífica del organismo, lo que denominó Síndrome General de Adaptación. Selye, hacía hincapié en la respuesta frente a un evento, y no en el estímulo propiamente dicho. Consideraba al estrés como el resultado no específico de cualquier demanda sobre el cuerpo que generaba un cambio físico o mental. Esta reacción la dividió en tres fases:⁽⁷⁾

- reacción de alarma
- fase de resistencia
- estadio de agotamiento, si el estrés se prolonga en el tiempo

Este concepto ha evolucionado a lo largo del tiempo y, hoy en día se cree que el estrés es el responsable de diferentes patologías, tanto fisiológicas como psicológicas. Se le atribuye al estrés la responsabilidad en episodios depresivos, deterioro del rendimiento laboral, disfunción en las relaciones sexuales, problemas del sueño, hipertensión, entre otras. A lo largo de los años ha aumentado la cantidad de estudios donde plantean que el estrés también es responsable de alteraciones producidas como consecuencia de una afectación del sistema inmune, como son las enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes y cáncer.⁽⁷⁾

La base material, orgánica, de la respuesta inmune frente al estrés desde una perspectiva psiconeuroinmunoendocrinológica la constituyen el conjunto de órganos, tejidos y células, así como sus correspondientes secreciones moleculares integradas. De estos, pueden destacarse cuatro como sus componentes mayores: el sistema nervioso simpático (SNS), el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), el eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal (HPG) y el sistema inmune con el timo como uno de los órganos centrales de este último sistema.

Sistema nervioso simpático (SNS) y la regulación de los ejes hipotálamo-hipofisiarios

El estrés está estrechamente relacionado con el encéfalo, pues es quien envía las respuestas fisiológicas y comportamentales, activando e inhibiendo las estructuras neuronales que participan en procesos motores, sensoriales, cognitivos y emocionales, determinando cuales pueden ser adaptativas o dañinas.⁽⁷⁾

Actualmente es conocido que el hipotálamo está relacionado e influye sobre el compartimiento y en el control de la respuesta inmune, ejerciendo este una función integradora. El sickness behaviour (el comportamiento de sentirse enfermo), que se manifiesta en cuadros infecciosos, neoplásicos o bien inducido por estrés, está asociado a esta estructura.⁽⁴⁾

Los principales efectores de la respuesta al estrés agudo son los sistemas del factor hipotalámico liberador de corticotropinas (CRH) y locus coeruleus/norepinefrina (LC-NE), pertenecientes al sistema nervioso central. La CRH es el más importante estímulo del eje hipotalámico.⁽⁸⁾

El eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal es el más trascendental durante la respuesta al estrés: las neuronas hipotalámicas que están involucradas en la respuesta al estrés, son responsables de la regulación neuroendocrina, autonómica y conductual. Estas se proyectan a los sitios de control de la respuesta autonómica y al sistema límbico, generando así la respuesta de ansiedad. Se libera CRH al sistema que conecta el hipotálamo con la adenohipófisis, lo cual genera la liberación de hormonas ACTH al torrente sanguíneo. Esto genera la formación de glucocorticoides en la corteza suprarrenal. El cortisol, es quien prepara al sistema inmune para manejar sus defensas contra virus, bacterias e inflamaciones.⁽⁷⁾

Las proyecciones del hipotálamo sobre el Sistema Nervioso Autónomo Simpático colaboran sinérgicamente con la liberación hacia el torrente sanguíneo de catecolaminas. El denominado eje simpático-suprarrenal

medular permite enlazar la experiencia del estrés con las emociones, preparando al organismo para estar alerta. Por último, el estrés libera hormonas neuroendocrinas que regulan el sistema inmune.⁽⁷⁾

El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG) tiene como elemento inicial a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que es producida en el hipotálamo y actúa sobre la glándula hipófisis, induciendo la secreción del folículo estimulante (FHS) y luteinizante (LH). Estas hormonas, a su vez, actúan sobre las gónadas y las inducen a producir hormonas sexuales: estrógenos, progesterona y testosterona, además, tienen funciones particulares relacionadas con la esfera sexual, poseen un probado carácter inmunorregulador.⁽⁸⁾

Dentro de las acciones inmunorreguladoras de las hormonas sexuales femeninas se citan las siguientes: el papel inmunoestimulante, tanto celular como humoral que poseen los estrógenos y el papel inmunosupresor de la progesterona que antagoniza la acción de los estrógenos.⁽⁸⁾ En el varón, la testosterona aumenta en estrés agudo pero al convertirse en estrés crónico disminuye su concentración y aparecen consecuencias negativas que están en estudio.⁽⁹⁾

El núcleo supraquiasmático juega un papel de control de los ritmos circadianos coordinado con los genes reloj; además, funciona controlando a modular las situaciones del estrés en varias de sus formas agudo, crónico. Asimismo, modula la relación con el sistema inmunológico, estimulándolo o inhibiendo su actividad inmunológica adquirida por medio de la actividad nerviosa neural o adrenal por estímulos de las funciones Th1 o Th2.⁽¹⁰⁾

Sistema inmune

Se ha establecido que dentro de las alteraciones del sistema inmune se pueden encontrar: linfocitopenia, involución del timo, disminución de monocitos, macrófagos, mastocitos y células T. También disminuyen los anticuerpos, se inhiben las células NK y existe pérdida de masa del tejido del bazo y los ganglios linfáticos periféricos.⁽⁷⁾

Durante el estrés agudo se produce un aumento de movimiento de células inmunes a lugares en que son necesitadas para ofrecer defensa. Se produce una migración y recirculación de células leucocitarias, en general, como linfocitos y monocitos.⁽⁹⁾

Los leucocitos tienen receptores para varias hormonas y péptidos: Prolactina, ACTH, GH, catecolaminas. La prolactina y la GH poseen acciones inmunoestimulantes, los corticoides y catecolaminas son, por otro lado, inmunodepresores. El estrés crónico provoca el aumento mantenido de glucocorticoides como el cortisol, lo que disminuye la función inmune de manera cualitativa y cuantitativa.⁽⁹⁾

Independientemente del estímulo en cuestión, la respuesta al estrés entrena, por su parte, cambios mayormente fisiológicos tendientes a restablecer la homeostasis, que Selye definiera como el síndrome de adaptación general.^(11,12) El hecho de que el estrés agudo o de corta duración coexista con un incremento de la respuesta de células inmunes periféricas, a juzgar por un aumento transitorio de mediadores proinflamatorios,^(13,14) podría ser el reflejo de un proceso adaptativo preparatorio del sistema inmune ante eventuales amenazas y sus potenciales injurias.⁽¹⁵⁾

El timo en la respuesta inmune ante el estrés

Se creía que esta glándula carecía de función en el adulto, equivocación causada por el hecho de que el timo hallado en las autopsias se encontraba atrofiado. Ulteriormente se descubrió que el timo decrece durante las enfermedades importantes como las infecciosas y en los casos de estrés crónico y agudo. La atrofia de la glándula del timo repercute inmediatamente en el nivel de defensas del individuo.

Esto se debe a que la prolongada atrofia del timo debido a situaciones estresantes puede contribuir a la deficiencia periférica de células T o puede inhibir la reconstitución inmune, resultando en un decrecimiento de la timopoyesis.⁽⁹⁾

Diferentes estresores ambientales con un impacto negativo en la timopoyesis y generadores de atrofia de timo han sido listados: dígase malnutrición, alcoholismo, inanición y los referidos estrés emocional o cualquier tipo de estrés prolongado. Estudios se refieren a la asociación de otros estresores, como farmacoterapias, quimioterapias, terapias de radiación y los regímenes de preparación para trasplante de médula ósea.⁽¹⁶⁾

El tamaño del timo se ha encontrado disminuido en el examen de ultrasonido en los fetos que sufren desnutrición, por mecanismos asociados presuntamente a una vía neuroendocrina, produciendo un desbalance con una producción deficiente de leptina y aumentada de glucocorticoides.⁽⁹⁾ por lo dicho anteriormente, el estrés al influir sobre el timo, puede perjudicar la inmunidad mediada por células T.⁽¹⁷⁾

La regresión y/o la involución del timo es una de las causas más importantes de inmunosenescencia. Aunque los mecanismos exactos involucrados en la inmunosenescencia no son completamente comprendidos, se sabe que ella es la responsable de aumentar la susceptibilidad de los individuos a enfermedades infecciosas, autoinmunes y neoplasias, está asociada en parte a diabetes mellitus, hipertensión y obesidad.⁽¹⁸⁾

Las hormonas tímicas, dígase timopoyetina, timosina, timoestimulina y timulina, inhiben cambios fisiológicos y patológicos negativos asociados a la edad en esos sistemas, y disminuyen la incidencia de enfermedades

relacionadas.⁽¹⁷⁾ Se ha apreciado que el timo contiene además depósitos de tejido adiposo capaces de producir leptina, la cual es necesaria para la respuesta inmune e inflamatoria, siendo un importante vínculo entre el sistema inmune y el sistema endocrino. La reducción de la leptina se asocia con la reducción de la celularidad del timo por la pérdida de los timocitos de su corteza.⁽¹⁹⁾

La disfunción de timo se ha relacionado directamente con patologías asociadas al gran sistema neuroinmunoendocrino. En respuesta al estrés el timo fetal puede involucrar mediadores no específicos como los corticoides endógenos que pueden enlazarse a los timocitos y producir apoptosis. También se han descrito mediadores inflamatorios sistémicos y otros, concluyendo que pudiera tener drásticas consecuencias para el desarrollo fetal, incluso durante la vida extrauterina.⁽⁹⁾ La inflamación como consecuencia de la involución de timo, es otro elemento significativo, resultante de desórdenes inmunes con predisposición a enfermedades autoinmunes.

Componente afectivo en la respuesta inmune al estrés

Aunque se cree que hacen falta más investigaciones, hoy en día se podría decir además que el estrés psicológico puede alterar el sistema inmune tanto a través de la innervación directa de los órganos linfoides por el Sistema Nervioso Central, o mediante la liberación de citocinas y hormonas.

La respuesta al estrés psicológico es sistémica en su naturaleza y tiene consecuencias metabólicas severas. El estrés crónico, entre otras causas por la catalogada neurotóxica hipercortisolemia⁶ puede producir alteraciones en las neuronas del hipocampo, resultando en problemas de aprendizaje y memoria. El distress emocional tiene una influencia directa en los procesos inflamatorios debido a la desregulación crónica de las citoquinas proinflamatorias, las cuales son causantes de alergias respiratorias, artritis reumatoide, fibromialgia, obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo II, cáncer y enfermedades cardiovasculares. En esa misma línea, la asociada reducción de los niveles de cortisol provoca depresión, insomnio y síndrome de fatiga crónica.⁽⁸⁾

Por ejemplo, el estrés crónico se relaciona con la aparición de enfermedades coronarias y el proceso de aterosclerosis. Kim Tal y colaboradores evidenciaron en adultos mayores, que los factores psicológicos se relacionan, positiva o negativamente, con procesos de metilación del ADN en genes relacionados con el proceso inflamatorio relacionado con la aterosclerosis. También, la dieta puede influir en la aparición de estados depresivos secundarios al proceso inflamatorio de bajo grado que se genera por alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Este constituye el ejemplo en sentido contrario a la relación antes expresada.⁽⁹⁾

Las experiencias han demostrado que los viudos y viudas tienen una respuesta linfoproliferativa menor y una menor actividad de las células NK. Otras experiencias han mostrado efectos parecidos en situaciones con separación conyugal o relaciones conflictivas de pareja, así como en la aparición de enfermedades dermatológicas. Los trabajos han incluido experiencias cotidianas, pero también situaciones simuladas en laboratorio. Otros experimentos han analizado la influencia del factor estresante sobre la situación ansiógena. Así, los sujetos que tenían (o creían tener) control sobre la causa de la ansiedad breve (y los sujetos del grupo control) no presentaban disminución en la actividad de los NK, pero sí aquellos que no lo tenían.⁽⁸⁾

Se ha descrito que el estrés psicológico inhibe la síntesis de lípidos en la epidermis, al alterar de manera secundaria la homeostasis en la permeabilidad de la barrera epidérmica, que provoca la activación de factores desencadenantes para algunas dermatosis inflamatorias crónicas, como es el caso de la psoriasis.⁽⁸⁾

Estudios post mortem han demostrado asociación entre suicidio y citoquinas inflamatorias en el córtex orbitofrontal. Microgliosis y la activación del sistema monocito-macrófago también se consideran marcadores neurobiológicos del suicidio. Un estudio afirma que las sensaciones amenazantes que afectan a individuos suicidas pueden activar respuestas biológicas al estrés que incluyen respuestas inflamatorias de citoquinas y sistemas de monoaminas.⁽²⁰⁾

Las alteraciones de los patrones normales de los ritmos circadianos pueden llevar a producir enfermedades. Todas las sustancias involucradas en la respuesta al estrés varían su secreción según ritmos circadianos, coordinados con los ciclos de luz y oscuridad o por el patrón de sueño y vigilia. Cada estadio tiene diferentes secreciones neuroendocrinas y actividad inmune. Cuando se duerme poco, se empobrece el sueño lento y por ende disminuye el tono parasimpático, se reduce la inmunidad celular y aumenta la humoral. La inmunidad celular es necesaria en la defensa ante tumores y virus, mientras que un predominio de la humoral favorece el crecimiento tumoral. A su vez, los cánceres y virosis se acompañan de una reducción significativa de sueño lento.⁽⁹⁾

Los cambios que se dan en situaciones de estrés son capaces de influir en el desarrollo tumoral o la aparición de metástasis. Las citocinas que se producen en estas situaciones, junto con la migración de células y mediadores inflamatorios en el lugar del desarrollo tumoral, son capaces de activar el ciclo celular y por lo tanto favorecen la multiplicación de células tumorales. El aumento de corticoides también disminuye la vigilancia inmunológica ante los virus de células neoplásicas recién formadas.⁽⁷⁾

Alteraciones psiquiátricas y psicológicas asociadas a la pandemia del COVID-19 como depresión, ansiedad, estrés per se y estrés postraumático provocan los efectos inmunosupresores y neuroendocrinos ya mencionados,

facilitando la susceptibilidad de individuos a la infección viral y provocando una respuesta de estrés visceral más dañina a aquellos ya infectados. Esto se pone de manifiesto en la asociación entre citosinas proinflamatorias presentes en la infección por SARS-CoV-2 y su presencia en enfermedades de índole psíquica, así como los mayores niveles de neurotransmisores y glucocorticoides con efectos decisivos en la respuesta inmune.⁽²¹⁾

Evolución ontogénica de la respuesta inmune al estrés

En cada etapa del desarrollo se puede estar expuesto a diferentes estresores cuya respuesta orgánica puede ser variable.

Una actividad serotoninérgica excesiva puede asociarse a un cuadro emocional, fundamentalmente depresivo, con inhibición inmunitaria, desánimo y conducta de abandono. Según el momento en que aparezca el estresor, se producirán efectos diferentes. Aun así, ante los mismos estímulos unos fetos aparecen en los estudios más afectados que otros. Posibles explicaciones incluyen vulnerabilidad genética específica tanto en la madre como en el niño, el momento de la exposición prenatal, y la naturaleza de la atención y cuidado postnatal.⁽⁹⁾

Una activación inapropiada del eje HPA o el traspaso de glucocorticoides de la madre a la placenta, pueden aumentar las concentraciones de glucocorticoides fetales y por tanto influenciar en su desarrollo. Los niños expuestos a estrés prenatal exhiben, con mayor frecuencia que los no expuestos, pobres habilidades cognitivas, lingüísticas y de juego.⁽⁹⁾

También se puede constatar una mayor asimetría dermatoglífica, reducción de la materia gris en áreas específicas del cerebro relacionadas con el procesamiento cognitivo y deterioro del funcionamiento de la corteza cerebral. Aumenta el riesgo de sufrir ansiedad, trastorno por déficit atencional con hiperactividad, problemas de conducta y emocionales, retraso del lenguaje. La situación se agravará si luego del nacimiento no se desarrolla un buen vínculo entre la madre y el niño.⁽⁹⁾

Diferentes edades gestacionales han sido reportadas como vulnerables para que se produzca un efecto a largo plazo del estado prenatal de ansiedad-estrés y diferentes mecanismos actúan sobre esta programación en estadios distintos. Entre estos se destaca el atribuido al cortisol, que cruza la barrera placentaria y afecta al feto provocándole disturbios en sus procesos de desarrollo. El desarrollo del eje HHA, del sistema límbico y de la corteza prefrontal probablemente se ven afectados por la ansiedad-estrés prenatal sufridos por la madre. La magnitud de los efectos a largo plazo sobre el desarrollo fetal es de gran importancia, razón por la que deben ser garantizados los programas para reducir dicho estrés en la gravidez.⁽⁸⁾

Un estudio demostró que la función tímica de los infantes con mayores concentraciones de cortisol que otros, tiene una respuesta al estrés con diferencias en el compartimiento de las células T tales como una asociación negativa en la concentración de células T cooperadoras naive y con una menor respuesta de hipersensibilidad asociada a vacunas. Esto se debe precisamente a la acción antiinflamatoria de la hormona.^(18,19,20,21,22)

La exposición a situaciones altamente estresantes durante la infancia puede convellar según factores individuales y ambientales a un aumento en las respuestas de estrés. Los mecanismos que actúan ante los niveles de ansiedad a los que se ven sometido estos niños activan los sistemas biológicos de respuesta de estrés. Los principales cambios adversos observados son la pérdida acelerada de neuronas, retrasos en el proceso de mielinización, anomalías en el desarrollo apropiado de la poda neural, inhibición en la neurogénesis o estrés inducido por factores de crecimiento cerebral, de conjunto con importantes efectos neurobiológicos funcionales y estructurales.⁽⁹⁾

Terapias basadas en la disminución del estrés

La mayoría de los autores concuerdan que nuevas terapias no farmacológicas basadas en mecanismos psiconeuroendocrino-inmunológicos específicos constituyen un gran abanico de opciones terapéuticas y diagnósticas para múltiples enfermedades, como la psoriasis, el asma bronquial, el cáncer, infecciones virales crónicas, entre otras.

El ejercicio puede ser una efectiva estrategia de manejo del estrés y debe ser recomendado para el tratamiento tanto del estrés crónico o el agudo.⁽²³⁾ Por otro lado, garantizar la estabilidad emocional, una personalidad bien estructurada y la utilización adecuada de los recursos de afrontamiento facilitan el correcto funcionamiento del sistema inmunológico: terapias como la meditación, visualización, musicoterapia o Reiki aumentan los niveles de IgA a nuestras defensas inmunológicas a nivel de las mucosas. Estudios científicos publicados en los últimos 10 años avalan este planteamiento.⁽⁸⁾

La psicoterapia y las múltiples terapias afines a la psicología de manera general influyen sobre el eje hipotálamo hipofisario para bien, y este mecanismo propuesto desde antaño y hoy fortalecido se ha visto respaldado en Cuba con el desarrollo actual de la Medicina Natural y Tradicional, lo que ha permitido entre otras causas que esta ciencia tenga gran eficacia en el tratamiento de enfermedades. Así al aplicar técnicas curativas psicológicas se han evidenciado cambios inmunológicos favorables en los pacientes.⁽²⁴⁾

Estudios centrados en tumores particulares, como el caso del cáncer de mama, demostró que una intervención del tipo espiritual, basada en la práctica de ejercicios como el yoga, el Qigong, el Tai Chi, terapias

de relajación y visualización, entre otras, logró disminuir las emociones negativas, así como modificar las citocinas inflamatorias, con un impacto positivo en la supervivencia.⁽⁸⁾

Calleja y colaboradores realizaron una estrategia de lucha contra el estrés en pacientes con melanoma no metastásico en el que se demuestra que la intervención terapéutica produjo un incremento en el conteo de células de defensa respecto a los valores normales. Estos hallazgos muestran la clara relación entre la esfera psicológica y el sistema inmune; además, justifican cómo a través de la intervención psicológica se pueden modificar positivamente las poblaciones leucocitarias, presuntamente a través de la activación del sistema nervioso autónomo.⁽⁸⁾

Existen evidencias del empleo de diversas técnicas psicológicas en el tratamiento del asma bronquial e, incluso, metaanálisis que fundamentan estos estudios y le confieren especial valor al empleo de la hipnosis en la terapéutica de esta enfermedad. A través de la utilización terapéutica intrahipnótica, con control de los marcadores de estado de conciencia, es presumible que se logre reducir el estrés de los pacientes asmáticos, lo cual repercutiría sobre los indicadores humorales y clínicos de la respuesta inmune y, por tanto, sobre la calidad de vida de estos enfermos.⁽⁸⁾

Por otro lado, varios modelos de estudio sobre estrés y atrofia del timo muestran alternativas convenientes para una adecuada respuesta inmune. Se ha probado que estas Moléculas activas como leptina, KGF y IL-22 pueden provocar la remodelación del timo, y pueden ofrecerle protección ante agentes estresantes, tales como el envejecimiento, el hambre, la radiación, hormonas e inmunosupresores.⁽²⁵⁾

La terapia con células madre para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la edad (osteoporosis, neurodegenerativas, cardiovasculares, etc.) teniendo en cuenta el rol del timo y otras glándulas endocrinas como la glándula pineal en el mantenimiento de las interacciones adecuadas entre el sistema inmunoendocrino cobra también importancia desde hace algunos años. Se ha hablado de un aumento en los efectos terapéuticos y resultados clínicos positivos en trasplante de este tipo de células por una interacción adecuada timo-glándula pineal.⁽¹⁹⁾

Restaurando la función tímica, se podrían reparar los defectos en la selección negativa y el rebalance en la generación de tTreg. Actualmente, hay diversas estrategias para este fin mencionadas en la literatura, algunas de las cuales apuntan a la inmunidad de los linfocitos T y otras se enfocan en el rejuvenecimiento del mismo timo.⁽²⁶⁾

CONCLUSIONES

El estrés psicológico puede alterar el sistema inmune a través de la inervación directa de los órganos linfoides por el Sistema Nervioso Central o mediante la liberación de citocinas y hormonas. Puede provocar en el sistema inmune linfocitopenia, disminución de monocitos, macrófagos, mastocitos, células T, células NK e involución del timo. La atrofia del timo repercute de igual forma en la timopoyesis, causando inmunosenescencia y favoreciendo el desarrollo de procesos patológicos.

Nuevas terapias no farmacológicas basadas en mecanismos psiconeuroendocrinoinmunológicos específicos constituyen un gran abanico de opciones terapéuticas y diagnósticas para múltiples enfermedades. Varios modelos de estudio sobre estrés y atrofia del timo muestran alternativas convenientes para una adecuada respuesta inmune, tales como terapias con células madre y rejuvenecimiento del timo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Properties and overview of immune responses. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. *Cellular and Molecular Immunology*. 9a ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p.
2. US. National Institute of Mental Health [Internet]. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services; c1997 [citado 20 May 2020]. 5 things you should know about stress. [aproximadamente 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/stress/index.shtml>
3. Chaudhry MS, Velardi E, Dudakov JA, van den Brink MRM. Thymus: The Next (Re) Generation. *Immunol Rev* [Internet]. 2016 [citado 20 May 2020]; 271(1):56-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4837659/pdf/nihms758423.pdf>
4. Intebi AD. La psiconeuroinmunoendocrinología y su importancia en la medicina actual. *Revista Méd-Cient "Luz y Vida"* [Internet]. 2012 [citado 20 May 2020]; 3(1):71-72. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3250/325028226015.pdf>
5. Losada AV. Sociopsiconeuroinmunoendocrinología. Contribución teórica de la relación entre la sociología y la psiconeuroinmunoendocrinología. *Rev Mex Invest Psic*. 2017 [citado 18 Sept 2021]; 9(1):73-80. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=74047>

6. Pérez Martín OG, Vega García IG. Inmunología en el humano sano. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, 2017.
7. Barbé Espinosa ML. El estrés y su influencia en la etiología del cáncer. Un enfoque desde la Psiconeuroinmunoendocrinología [Internet]. Montevideo: Universidad de la República. Facultad de Psicología; 2018[citado 20 May 2020]. Disponible en: <https://escueladecoherenciardiaca.com/recursos/estresycancer.pdf>
8. Fernández-Carballosa CR, Raad-García C, Góngora-Parra KB, Aponte-Ramírez L. De la mente a la célula, la psiconeuroinmunoendocrinología. Rev. electron. Zoilo [Internet]. 2018 [citado 20 May 2020]; 43(6 Especial-FiloArtMed). Disponible en: http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1683/pdf_559
9. Zamora Cabral R. Estrés y procesos de enfermedad. Tendencias en Medicina [Internet]. 2014 [citado 20 May 2020]; XXII (44):149-160. Disponible en: <http://tendenciasenmedicina.com/uploads/369933d2d3ba92a14b52c24e014b282b.pdf>
10. Bratt CastilloCC. Sistema nervioso autónomo desde la perspectiva inmunológica y del estrés. Pakamuros [Internet]. 30 de diciembre de 2020 [citado 6 de marzo de 2023];8(4):65-7. Disponible en: <http://revistas.unj.edu.pe/index.php/pakamuros/article/view/150>
11. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature 138: 32, 1936.
12. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. J Clin Endocrinol 6: 117-230, 1946.
13. Breen MS, Beliakova-Bethell N, Mujica-Parodi LR, y col. Acute psychological stress induces short-term variable immune response. Brain Behav Immun 53: 172-82, 2016.
14. Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, John-Henderson NA. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. Brain Behav Immun 64: 208-19, 2017.
15. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. Psychol Bull 130: 601-30, 200
16. News-Medical.net [Internet]. Manchester: AZoNetwork; c2000-2021 [actualizado 23 Ago 2021; citado 18 Sept 2021] Effect of Stress on the Thymus [aprox.5 pantallas] Disponible en: <https://www.news-medical.net/amp/health/Effect-of-Stress-on-the-Thymus.aspx>
17. Martínez González LR. Valor del estudio ecográfico del timo fetal relacionado con alteraciones estructurales y cromosómicas. Revista [Internet]. 2013[citado 20 May 2020]; 39(3)281-291. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v39n3/gin08313.pdf>
18. Huda MN, Ahmad SM, Alam MJ, Khanam A, Afsar MNA, Wagatsuma Y, et al. Infant cortisol stressresponse is associated with thymic function and vaccine response. Stress [Internet]. 2019[citado 20 May 2020]; 22(1-2): 36-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351220/>
19. Irina, L. Immune-neuroendocrine interactions involving thymus and pineal gland in stem cell therapy of age-related diseases. Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry [Internet]. 2015 [citado 20 May 2020]; 15(2):101-120. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/134547/article>
20. R, Nardo L, Favero G, Peroni M, Rodella LF. Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. Age (Dordr) [Internet]. 2014 [citado 20 May 2020]; 36(1):313351. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3889907/pdf/11357_2013_Article_9564.pdf
21. Courtet P, Giner L, Seneque M, Guillaume S, Olie E, Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. World J Biol Psychiatry [Internet]. 2016 [citado 20 May 2020]; 17(8):564-586 Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15622975.2015.1054879?journalCode=iwbp20>

22. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Elizondo-Villareal B, Monge-Ortega OP. Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. World Allergy Organ J [Internet]. 2017 [citado 20 May 2020]; 10(1):19. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460476/pdf/40413_2017_Article_151.pdf

23. Noris-García E, Robinson-Agramonte MdA. Psiconeuroinmunoendocrinología y COVID-19. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta 2021; 46(1). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2523>

24. Pérez de Alejo Rodríguez LM, Moré Chang CX, González Álvarez Y, Alemán Zamora A. La Psiconeuroendocrinoinmunología: reclamo de una visión integral en los estudios médicos. Edumecentro [Internet]. 2019 [citado 20 May 2020]; 11(3):254-261. Disponible en: http://www.revedumecentro.sld.cu/index.php/edumc/article/view/1422/pdf_432

25. Fenggen Y, Xiumei M, Junfeng L, Siqi Y, Xing Z, Chen D. Thymic function in the regulation of T cells, and molecular mechanisms underlying the modulation of cytokines and stress signaling (Review). Mol Med Rep [Internet]. 2017 [citado 20 May 2020]; 16(5): 7175-7184. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865843/pdf/mmr-16-05-7175.pdf>

26. Rachel T, Weikan W, Dong-Ming S. Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging. Immune Ageing [Internet]. 2020 [citado 20 May 2020] 17:2 p. 17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31988649/>

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Fidel Jesús Moreno Cubela, Katherine de la Caridad Garrido Benítez Luis Rafael Céspedes Gamboa.

Curación de datos: Fidel Jesús Moreno Cubela, Katherine de la Caridad Garrido Benítez.

Análisis formal: Fidel Jesús Moreno Cubela, Luis Rafael Céspedes Gamboa.

Investigación: Fidel Jesús Moreno Cubela, Katherine de la Caridad Garrido Benítez, Luis Rafael Céspedes Gamboa.

Administración del proyecto: Fidel Jesús Moreno Cubela.

Redacción - borrador original: Fidel Jesús Moreno Cubela, Luis Rafael Céspedes Gamboa.

Redacción - revisión y edición: Fidel Jesús Moreno Cubela, Katherine de la Caridad Garrido Benítez.