

## *La psiconeuroinmunología en el proceso salud enfermedad*

**Julio C. Klinger, M.D., M.Sc.<sup>1</sup>, Julián A. Herrera, M.D.<sup>2</sup>, María L. Díaz, M.D.<sup>3</sup>,  
Andrés A. Jhann, M.D.<sup>4</sup>, Gloria I. Ávila, Bact.<sup>4</sup>, Clara I. Tobar, Biol.<sup>4</sup>**

### RESUMEN

**Introducción:** La interacción entre los factores biológicos, psicológicos y sociales altera la respuesta inmunológica predisponiendo la aparición de enfermedad.

**Objetivos:** Revisar la evidencia científica sobre el efecto de la psiconeuroinmunología en el proceso salud-enfermedad.

**Métodos:** Se hace una revisión sistematizada y actualizada sobre el tema en revistas especializadas e indexadas en las bases de datos de MedLine, PubMed, ISI. Se analiza el estado del arte y las perspectivas futuras.

**Resultados:** Se seleccionaron 212 artículos científicos que cumplieron los criterios de evaluación. Existe evidencia que el cerebro modula las respuestas inmunes y a la vez el sistema inmunológico puede influir en el sistema nervioso central. De esta manera el estrés severo aumenta la susceptibilidad a enfermar y altera la evolución de las enfermedades al inducir desórdenes en la inmunorregulación en las cadenas de las citocinas inmunorregulatorias (TH0/TH1/TH3, IL-12, TNF- $\alpha$ /IL-10). Son diversas las situaciones clínicas asociadas con el estrés entre las que se destacan las infecciones, el trauma, el cáncer, la alergia y la autoinmunidad.

**Conclusiones:** El estrés mediante diferentes tipos de estímulos con vías y neurotransmisores exclusivos pueden generar diferentes efectos inmunológicos predisponiendo a la enfermedad. Estos conceptos son útiles para comprender mejor el impacto de las interacciones entre los factores biológicos, psicológicos y sociales en la prevención y el tratamiento de la enfermedad.

**Palabras clave:** Psiconeuroinmunología; Estrés; Citocinas; Inmunorregulación; Trauma; Infección.

Desde tiempos antiguos se ha observado la asociación entre situaciones de estrés físico y psicológico con la génesis de enfermedades sobre todo infecciosas<sup>1</sup>, lo cual fue reconocido por la célebre frase de Hipócrates (400 años A.C.) "Mente sana en cuerpo sano". Hasta hace poco se pensaba que esto se debía a una influencia del cerebro sobre las funciones periféricas; sin embargo, la investigación de los últimos 20 años ha mostrado que la interacción entre el sistema nervioso central (SNC) y el organismo es mucho más dinámica y compleja de lo que se pensaba, porque hay moléculas que desde el sistema inmune (SI) alteran las funciones psicológicas y neurológicas tanto a nivel central como periférico sugiriendo que esa comunicación es bidireccional<sup>2</sup>.

El objetivo de este artículo es analizar la evidencia que existe en torno a la psiconeuroinmunología y el proceso salud-enfermedad con el propósito de contestar preguntas básicas, ¿Cómo es la biología del estrés? ¿Cómo se comunica el sistema nervioso con el SI? ¿El estrés afecta la función inmune? ¿Cuál es la relación entre el estrés y la depresión? ¿Las alteraciones inmunes generadas por estrés inciden en la génesis y evolución de la enfermedad? Todo esto con el fin de comprender mejor los mecanismos de génesis de las enfermedades sobre todo las más complejas y poder de esta manera tener una visión más integral en su prevención y manejo.

**Definición de estrés.** Estrés es cualquier estímulo que se

---

1. Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, Jefe Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas e Infecciosas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán. e-mail: juceclin@msn.com  
2. Profesor Titular Emérito, Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali. e-mail:herreja@univalle.edu.co

---

3. Profesora Asociada, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán. e-mail: mdiaz@unicauca.edu.co

4. Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas e Infecciosas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán. e-mail:laputie@yahoo.com clatobar@yahoo.com

Recibido para publicación mayo 4, 2004

Aprobado para publicación marzo 15, 2005

perciba como amenaza para la homeostasis y seguridad del individuo<sup>3</sup>. Hans Selye en 1936 observó en animales de experimentación, reacciones orgánicas muy similares al inyectar diferentes sustancias o estresores, a lo que denominó reacción de alarma y adaptación general o estrés, caracterizado por cambios de conducta, cambios metabólicos (aumento del catabolismo) o histoquímicos como involución tímica y linfática, linfocitopenia e hipergammaglobulinemia, coincidiendo con altos niveles de ACTH y cortisol. Si el estímulo persiste se desarrolla tolerancia y si es muy intenso descompensa al paciente o al animal causando la muerte<sup>3</sup>.

**Causas y modelos de estrés.** El estrés es universal e inherente a los seres vivos, porque es un mecanismo de adaptación psicológica y orgánica a cambios del ambiente interno y externo (biopsicosocial)<sup>3</sup>. Existen muchos ejemplos o modelos de estrés real y simulado, agudo y crónico, así: físico<sup>4</sup> (trauma, cirugía, quemaduras, infecciones), académico<sup>5</sup> (exámenes), psicológico o emocional<sup>6,7</sup> (problemas interpersonales, disgustos<sup>8</sup>), metabólico (deshidratación, hemorragias, cetoacidosis, hipoglicemia<sup>9</sup>), farmacológico (cocaína, anfetaminas, hipoglicemias, 2-deoxi-D-glucosa<sup>9</sup>), vuelos espaciales<sup>10,11</sup>, ejercicio físico<sup>12</sup>, cuidado de enfermos crónicos especialmente con demencia tipo enfermedad de Alzheimer, aislamiento sobre todo en áreas inhóspitas<sup>13</sup>, desastres naturales y estrés postraumático<sup>14,15</sup>, y estrés celular. Todos los seres vivos experimentan y requieren estrés para adaptarse a nuevas condiciones a menudo lesionantes; también sufren estrés las bacterias y los virus.

Investigar una causa específica de estrés en la vida cotidiana es difícil porque ordinariamente confluyen muchos estímulos y variables ambientales, físicas, psíquicas y emocionales que afectan al sistema de estrés y al inmune; sin embargo, la investigación en humanos y modelos animales está revelando la fisiología y patología del estrés.

La respuesta de adaptación orgánica o estrés tiene tres etapas: alarma o reacción, adaptación y descompensación. Las dos primeras se consideran frecuentes, cotidianas y benéficas para la vida, aumentan levemente las hormonas de estrés y mejoran las funciones orgánicas para lograr adaptación o triunfar sobre retos estresantes; esos niveles de estrés se advierten en situaciones aún placenteras tales como comer, reír, hacer ejercicio moderado y cuando los problemas estresantes encuentran solución o escape. La tercera fase o descompensación del estrés es negativa para el organismo, predisponiendo el desarrollo de enfermedades serias agudas, crónicas y mortales. La tolerancia y adaptación al estrés son influidas por la genética y experiencias

traumáticas previas del individuo.

**Biología del sistema inmune.** El sistema inmune tiene dos componentes intercomunicados: Inmunidad innata o inespecífica e inmunidad adquirida o específica con dos componentes complementarios: humoral (efectuado por células B secretoras de anticuerpos) y celular (por linfocitos T CD4+ y CD8+). Las células del sistema inespecífico, neutrófilos, macrófagos y células dendríticas (APC) inician y amplifican las respuestas inmunes fagocitando gérmenes y antígenos para presentarlos a los linfocitos T ayudadores (T CD4) del SI específico quién decide qué tipo de inmunidad específica o adquirida actuará, si la humoral o la celular<sup>16</sup>.

**Comunicación inmunológica y modulación por citocinas.** El sistema inmune se comunica y modula por contacto intercelular y por señales solubles llamados citocinas o interleucinas (IL) y quimiocinas<sup>17</sup>. Las citocinas son glicoproteínas de bajo peso molecular, producidas en su mayoría transitoriamente por activación inmune, se unen a receptores específicos en la superficie celular y cambian el patrón de expresión genética de las células blanco. Se conocen alrededor de 200 citocinas con acciones biológicas y orígenes ampliamente variados, a menudo con superposición o redundancia funcional. A pesar de lo complejo y novedoso del conocimiento de las citocinas, se sabe que actúan en grupos o cascadas regulando muchos procesos inmunobiológicos y homeostáticos, tales como la hemopoiesis, proliferación, diferenciación celular y apoptosis. Durante las respuestas inmunes hay citocinas de fase innata, otras en inmunidad humoral y las que estimulan inmunidad celular. Las citocinas pro-inflamatorias llamadas monoquinas (secretadas por monocitos) son: IL-1<sup>18</sup>, IL-6<sup>19</sup>, IL-8, IL-12<sup>20</sup>, IL-15, IL-18, interferones alfa y beta (IFN- $\alpha$  y  $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>21</sup>. Las acciones proinflamatorias de ellas son neutralizadas por citocinas antiinflamatorias IL-10<sup>22</sup>, IL-13 y el factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ )<sup>22,23</sup>. La expresión de citocinas innatas es inducida según el tipo de germen: los virus inducen IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  e IL-15 y las bacterias IL-1 y TNF- $\alpha$ <sup>24</sup>. Las respuestas inmunes específicas celular y humoral son coordinadas por las subpoblaciones de linfocitos TH/CD4<sup>16</sup>, los que se dividen en células o clones de tipo TH1 y TH2 según el perfil de citocinas secretadas<sup>25</sup>.

Los linfocitos Th1 producen IL-2<sup>26</sup> e IFN- $\gamma$ <sup>27</sup> que activan macrófagos, células NK CD4 y CD8 efectoras de la inmunidad celular, mientras que las clones Th2 secretan IL-4<sup>28</sup>, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que modulan la producción de las distintas clases y subclases de inmunoglobulinas por los linfocitos B, así: IL4 induce la síntesis de IgG1, 3 y 4; IL-

5 induce IgA y eosinófilos, IL-6 induce IgM e IgE es inducida por altos niveles de IL-4 e IL-13. Las APC y macrófagos además de fagocitar y presentar antígenos modulan la inmunidad específica<sup>29</sup>, secretando IL-12 que estimula la producción de IFN- $\gamma$  y células TH1; por el contrario, si secretan IL-10 e IL-6 estimulan clonas Th2. Esto es muy importante porque la inmunidad específica celular Th1 elimina gérmenes de crecimiento intracelular (intracitoplasmáticos y en fagosomas) como virus, micobacterias y tumores y las clonas Th2 generan inmunidad humoral constituida por inmunoglobulinas neutralizantes y opsonizantes de gérmenes extracelulares<sup>28</sup> y además porque la polarización TH1/TH2 del sistema inmune ejerce regulación cruzada teniendo en cuenta que las citocinas que generan células TH1 inhiben el desarrollo de TH2 mientras que las interleucinas que generan células TH2 en su mayoría son antiinflamatorias y anulan las acciones proinflamatorias de las TH1, esto es de vital importancia clínica porque al generarse células que no respondan con el grupo de citocinas apropiadas, la respuesta es desviada o errónea, no efectiva para eliminar el antígeno e incluso dañina para el paciente (como el fenómeno de Koch que se describirá más adelante).

**Actividad inmunofarmacológica de los mediadores de estrés.** Son muchas las moléculas neurotransmisoras y hormonas que se liberan durante el estrés; la gran mayoría tienen receptores y actividad en las células inmunológicas. Las principales son: glucocorticoides, ACTH, adrenalina (secretada por la glándula adrenal), noradrenalina (secretada en terminaciones nerviosas simpáticas), CRF, histamina, prostanglandina E2,  $\beta$ -endorfinas y otras<sup>1</sup>. Los glucocorticoides son compuestos pequeños lipofílicos derivados del cortisol, se unen a un receptor intracelular que transporta el cortisol al núcleo para regular la transcripción genética; los corticoides se producen con ritmo circadiano y aumentan durante el estrés, ampliamente usados como antiinflamatorios potentes, inhiben la migración, citotoxicidad y proliferación de células inmunológicas<sup>30</sup>.

Un gran número de citocinas son inhibidas por los corticoides especialmente las proinflamatorias. En las células T inhiben la expresión de genes que codifican moléculas de activación celular e inducen desviación de los linfocitos Th1 hacia TH2, al inhibir la producción de IL-2 e IFN- $\gamma$  inmunológicas de los corticoides son dosis dependiente, altas dosis inducen apoptosis de células T sobre todo en el timo<sup>30</sup>. La CRH es secretada en el hipotálamo y en los nervios periféricos<sup>1</sup>, induce la secreción de ACTH por la hipófisis por lo que su resultado final es la producción de los corticoides. A nivel local en nervios periféricos posee actividad proinflamatoria y vasodilatadora, estimulando las

células cebadas o mastocitos para liberar histamina<sup>1</sup>, la que eleva los niveles intracelulares de AMPc que inhibe la producción de IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e induce IL-10, desviando el SI hacia TH2. Las catecolaminas también desvían el SI hacia Th2 elevando la producción de IL-10 y reduciendo IL-12 en APCs, actuando sobre receptores  $\beta$ -adrenérgicos presentes en células TH1 y ausentes en TH2<sup>31</sup>, y la PG E2 también induce inmunodesviación TH2<sup>32</sup>.

**Comunicación entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso central: relación con depresión.** Uno de los hallazgos biológicos recientes más excitantes es que el SNC y el sistema inmune se comunican y comparten un mismo lenguaje molecular compuesto por neurotransmisores, hormonas y citocinas; incluso se considera que en la estructura y función del sistema inmune hay una gran analogía con el SNC<sup>33</sup>. Esto se evidenció cuando se descubrió que los linfocitos producen neuropéptidos y receptores que se pensaba eran exclusivos de la hipófisis y el cerebro; además, al documentarse que las concentraciones de hormonas y neuropéptidos, sobre todo los mediadores de estrés, se alteran con estímulos antigénicos. Por otro lado, se encontraron receptores de citocinas en neuronas y células endocrinas, además las citocinas de la periferia activan la producción de las interleucinas en las células gliales.

Los estímulos antigénicos inducen en los macrófagos producción de IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y LIF (factor inhibitorio de leucemias) los cuales estimulan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal generando la cascada neurohumoral de estrés, adicionalmente inducen sueño, fiebre, fatiga, pérdida de peso, disminución de la libido y en el hígado frenan la síntesis de albúmina y estimulan producción de reactantes de fase aguda inflamatoria. Ello explica los cambios sanguíneos característicos de la enfermedad sugeridos por Galeno en su teoría de los humores (1200 AC) y la similitud de las facies y conductas de enfermo que se observan en portadores de diferentes dolencias.

La reacción aguda inflamatoria es componente importante de la reacción de adaptación orgánica o estrés y se ha demostrado que el punto de máxima intensidad de una respuesta inmune coincide con el máximo nivel de ACTH y cortisol; entonces se postula que los corticoides son necesarios para proteger el organismo del exceso de respuesta inmune que puede lesionar al individuo.

En la enfermedad depresiva se ha demostrado un perfil bioquímico similar, endocrino e inmunológico que en el estrés<sup>34</sup>. La depresión cursa con activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, elevados niveles de PG E<sub>2</sub> y en el SI se describen alteraciones similares a las que produce el estrés, sobre todo liberación espontánea de IL-1 $\beta$ , IL-6 e immuno-

desviación TH2<sup>34</sup>.

**Impacto clínico de las alteraciones inmunológicas generadas por estrés.** Hay evidencias del profundo impacto del estrés severo agudo y crónico en la susceptibilidad y evolución de enfermedades agudas y crónicas por inducir desórdenes en la inmunorregulación en las cadenas de citocinas inmunorregulatorias<sup>1,4</sup>. Las situaciones clínicas asociadas con estrés son muchas en medicina humana y veterinaria: infecciones<sup>6</sup>, trauma<sup>4</sup>, cáncer<sup>35</sup>, alergia y auto-inmunidad<sup>36</sup>.

La comunicación bidireccional entre el SI y el SNC se inicia en el embrión, cuando se presenta gran actividad de moléculas inmunorregulatorias como TNF- $\alpha$  señalando diferenciación tisular y morfogénesis somática y del SNC<sup>37</sup>, por ejemplo ratones transgénicos diseñados para secretar niveles altos y permanentes de TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  e IL-3 que enferman con gravedad al SNC; específicamente la IL-3 estimula la proliferación astrogliar y la diferenciación de neuronas colinérgicas en excesiva cantidad induce ataxia, bradiquinesia, parálisis y síndrome linfoproliferativo<sup>38</sup>. Esa comunicación continúa toda la vida al demostrarse los efectos neuropsicológicos de las citocinas, la activación inmune y los efectos inmunomodulatorios del sistema neuroendocrino; por ello se exploran intensamente los efectos de las citocinas en enfermedades neuropsicológicas, inflamatorias y degenerativas<sup>39</sup> como depresión, esquizofrenia, Alzheimer<sup>39</sup> y más aún en envejecimiento, donde se demuestra producción de citocinas proinflamatorias e inmunodesviación Th2 aunque aún no se comprende si esto es causa o consecuencia de esos graves problemas de salud.

**Trauma.** Los pacientes politraumatizados y críticamente enfermos a menudo son anérgicos y son más susceptibles a infecciones bacterianas y fúngicas oportunistas por defectos en los sistemas innato, celular y humoral<sup>3,4,14,34,37,38</sup>. En el sistema innato hay disfunción de macrófagos por reducción de la fagocitosis<sup>24</sup>, escasa presentación de antígenos y excesiva producción de citocinas pro y antiinflamatorias<sup>24</sup>, se produce mayor cantidad, activación y consumo del complemento por la vía alternativa<sup>4,39</sup>, que luego caen con desarrollo de sepsis.

La inmunidad en piel y mucosas, sobre todo gastrointestinal, se afecta por la reducción en el número de linfocitos B y producción de IgA que persiste así 10 días después del estrés<sup>40</sup>, mientras que se retrasa la cicatrización de heridas quirúrgicas y traumáticas<sup>41</sup>. El déficit de IgA es por reducida producción de IL-5 durante el estrés<sup>42</sup> (citocina inductora de IgA y eosinófilos) demostrada en estrés generado por hemorragias masivas. En inmunidad específica se ha evidenciado reducida proliferación de células T, aumento

de la actividad del linfocitos T supresores<sup>43</sup> y factores solubles inmunosupresores como característica de pacientes politraumatizados<sup>44</sup>. Con el descubrimiento en los últimos 20 años de la existencia y función de las citocinas, esas observaciones preliminares se han profundizado, descubriéndose que en la respuesta inmune de pacientes politraumatizados y críticos la secreción de citocinas fluctúa profundamente desde un estado con predominio proinflamatorio caracterizado por producción elevada de IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-12 e IFN- $\gamma$ , y otro antiinflamatorio con predominio de IL-4, IL-10 y otras citocinas TH2<sup>24</sup>. El estado proinflamatorio se llama «síndrome de respuesta inflamatoria sistémica»<sup>24</sup> y el antiinflamatorio «síndrome antiinflamatorio compensatorio sistémico»<sup>24</sup>. La relación temporo-espacial entre las dos fases no se ha establecido pero hay consenso respecto a que la interacción o relación entre citocinas proinflamatorias vs. antiinflamatorias determina las diferentes disfunciones inmunológicas y el pronóstico del paciente<sup>43</sup>.

Como consecuencia de lo anterior surgió una nueva fórmula que es posible que se use clínicamente para valorar el equilibrio entre citocinas proinflamatorias vs. antiinflamatorias (IL-12, TNF- $\alpha$ /IL-10). El exceso de citocinas proinflamatorias genera las complicaciones más frecuentes y letales en personas politraumatizadas y críticas como insuficiencia respiratoria aguda, choque y falla multisistémica orgánica; mientras que la falta de dichas citocinas y el exceso de las antiinflamatorias o TH2 induce anergia a antígenos cutáneos, indicando inmunodeficiencia celular severa<sup>45</sup>. La inmunosupresión por el exceso de IL-10 se agrava por otros factores como TGF- $\beta$  y PG E<sub>2</sub>, todos ellos producidos por la nueva subpoblación de linfocitos TH conocida como TH3 (células asociadas con fenómenos de tolerancia, anergia e inmunosupresión)<sup>46</sup>. Además, se informa la deficiente producción de IL-2 (factor de crecimiento de células T) en accidentes, quemaduras y hemorragias<sup>35</sup>; la producción elevada de TNF- $\alpha$  e IL-6 en personas politraumatizadas e infectadas se diferencia de la de los pacientes politraumatizados críticos sin infección que sólo elevan IL-6. Algunos informes experimentales indican que IFN- $\gamma$  y los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos<sup>47</sup> reducen la producción de IL-10, mejorando la inmunidad celular y el pronóstico de los humanos y animales críticamente enfermos.

**Enfermedades infecciosas.** La inmunodesviación de las citocinas generada por estrés puede ser un factor importante en la evolución de enfermedades infecciosas<sup>1,11,24</sup> sobre todo aquellas ocasionadas por gérmenes intracelulares que se combaten con respuesta inmune celular Th1 y células citotóxicas NK (inmunidad innata) CD4 y CD8 (inmunidad

específica o adquirida) tales como enfermedades virales, granulomatosas bacterianas como tuberculosis, lepra, brucelosis, sífilis, infecciones fúngicas como histoplasmosis y criptococosis, neumocistis carini, enfermedades por protozoarios como leishmaniasis, toxoplasmosis y tumores (sobre todo los asociados con infecciones)<sup>48-52</sup>. Las infecciones virales, aquellas de virus persistentes como el grupo herpes (herpes simple I, II, VI, varicela-Zoster, citomegalovirus (CMV), Epstein Barr (EBV) son las más estudiadas y evidentes mostrando reactivación durante estrés humano y modelos animales<sup>3,53</sup>, concomitante o simultáneamente con alteraciones inmunológicas funcionales y cuantitativas indicando supresión de inmunidad citotóxica antiviral y perfil de citocinas desviado hacia TH2<sup>5</sup>, la reactivación viral se ha observado en estrés por exámenes académicos<sup>5</sup>, ejercicios y entrenamiento militar intenso<sup>12</sup>, viajes espaciales<sup>10,53</sup>, aislamiento en áreas inhóspitas como la Antártida<sup>13</sup> y durante frío intenso. También se ha demostrado ineficiencia en la respuesta inmune a vacunas virales (hepatitis B, influenza) inyectadas en personas estresadas; estos efectos también afectan las células inyectadas como inmunoterapia adoptiva específica antiviral en huéspedes estresados<sup>54</sup>.

La inmunobiología de las citocinas en infecciones virales es compleja porque los virus además de estresar las células y al individuo, poseen productos génicos parecidos morfológica y funcionalmente a las citocinas y quimiocinas y sus receptores (llamados virocinas) pudiendo modular la respuesta inmune<sup>55</sup>, por ejemplo, el virus de Epstein Barr tiene una proteína similar a IL-10 que inhibe la inmunidad antiviral y favorece respuestas TH2; un virus que fue muy estudiado por ser tumoral y poseer moléculas inmunorreguladoras es el herpes virus humano tipo 8 (asociado con neoplasias tipo linfomas y sarcoma de Kaposi)<sup>56</sup> especialmente en sujetos con SIDA. Estos hallazgos son complementados por las investigaciones en CMV un virus que persiste latente y asintomático en personas inmunocompetentes pero que se reactiva en situaciones de estrés y es oportunista fatal en personas con inmunodeficiencia celular y trasplantados, y tiene moléculas inmunorregulatorias sobre todo en receptores que secuestran citocinas; además, se ha demostrado que la susceptibilidad a la infección depende de las citocinas secretadas por el huésped y su estado nutricional<sup>57</sup>, los que son potenciados por la inmunodesviación TH2 generadas por estrés.

Especial interés ha tenido la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), donde se ha demostrado que las citocinas están involucradas en muchas de las complejidades clínicas y biológicas características de esta infección, tales como la progresión de la infección desde

asintomático al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)<sup>58</sup>, caquexia y síndrome de desgaste metabólico, génesis de tumores especialmente de células B asociadas con infecciones por virus como EBV y HHV-8, además atopia, anergia y demencia.

Las escasas personas que mejoran espontáneamente de la infección por VIH, lo hacen por varios factores, entre ellos sobresalen los que favorecen el desarrollo de inmunidad específica anti-VIH con células CD8 e intenso perfil de citocinas TH1, mientras que durante la progresión hacia SIDA se observan perfiles TH0 y TH2<sup>59</sup>, caracterizados por exceso de IL-4, IL-10 y déficit intenso de IFN- $\gamma$ , IL-2 e IL-12<sup>1</sup>, evidentemente relacionadas con secreción local de noradrenalina en los ganglios linfáticos, que aumenta el AMP cíclico intracelular, inhibiendo la producción de IL-12, la progresión de la infección se acompaña de aumento de cortisol sérico, además la proteína vpr del VIH aumenta la expresión del receptor linfocitario de cortisol haciendo al SI más vulnerable a la infección viral y a los efectos indeseables del estrés.

Así, la sola infección por VIH genera las características neuroendocrinas de estrés que se magnifican por otros estímulos estresantes. Hay varias evidencias biológicas y clínicas recientes que demuestran que factores estresantes psicosociales, emocionales y traumáticos aceleran la progresión hacia SIDA<sup>60</sup>, todos estos factores virales y del huésped se empeoran por los gérmenes oportunistas que generan la respuesta de estrés por medio de citocinas. Así, la inmunodesviación TH0/TH2/TH3 y la atrofia tímica, generadas por estrés viral y las situaciones estresantes están estrechamente relacionadas con el avance de la infección y probablemente con la génesis de las neoplasias infecciosas.

Respecto a infecciones bacterianas se ha visto el efecto del estrés en tuberculosis (TBC) desde finales del siglo XIX cuando el reconocido clínico Osler recomendó además de aire limpio, mejorar las condiciones psíquicas de los pacientes; otra asociación entre alteraciones psíquicas y TBC la encontró Ishigami<sup>61</sup>, confirmado después por Clarke y Holmes<sup>62</sup> y en investigaciones realizadas en Colombia<sup>63</sup>.

Estos datos reconocidos hace mucho tiempo se complementan magistralmente con la investigación en citocinas donde se demuestra patrones TH0 TH2 y TH3 en los enfermos de TBC claramente diferentes al perfil TH1 de las personas que controlan eficientemente la infección<sup>64</sup>; entonces los avances en inmunomicrobiología explican varias preguntas muy antiguas de la tuberculosis tales como ¿por qué 90% de las personas expuestas al bacilo lo controlan eficientemente y el resto desarrolla la enfermedad? ¿Por qué se produce el fenómeno de Koch o hipersensibilidad a las proteínas del bacilo? La respuesta está en las citocinas y sus

factores inductores como el estrés; los individuos que controlan la infección son netamente TH1 y los que no lo hacen son TH0/TH2/TH3; el perfil TH0 es una mezcla de citocinas TH1 y TH2 que magnifican la inflamación y la lesión tisular pero no eliminan el bacilo; este patrón es el postulado por Rook y Hernández-Pando<sup>48</sup> como responsable del fenómeno de Koch, haciendo que del estrés un factor que favorece el desarrollo de tuberculosis.

Se ha demostrado en la enfermedad de Hansen hallazgos inmunomicrobiológicos similares y perfil de citocinas donde las personas con lepra localizada o tuberculoide tienen perfil de citocinas TH1<sup>49</sup> que son responsables de que haya una gran formación granulomatosa con escasos bacilos, intensa reacción a la lepromina cutánea e inmunoglobulinas normales indicando una adecuada respuesta inmune celular, mientras que en aquellos individuos que desarrollan enfermedad generalizada o lepromatosa se observan datos histoinmunológicos totalmente opuestos: escasa formación de granulomas pero con abundantes bacilos en los macrófagos (globias), anergia a la lepromina que indica inmunodeficiencia celular específica e hipergammaglobulinemia que indica hiperactividad humoral consecuencia de la inmunodesviación TH2. Se describen características inmunológicas similares en otras enfermedades crónicas granulomatosas como sífilis<sup>50</sup>, leishmaniasis<sup>51</sup>, toxoplasmosis<sup>52</sup>, que inducen a sospechar que el estrés tiene gran importancia en la evolución o resistencia a ellas, lo cual tiene sentido lógico por lo que estas enfermedades se han asociadas con la pobreza y con conflictos sociales que indudablemente son estresantes.

Otras infecciones bacterianas donde se estudió la influencia del estrés en la respuesta inmune y evolución de las infecciones son *Salmonella typhimurium* y la *Listeria monocytogenes*. Durante estrés de intensidad moderada, generado por hipoglicemia intracelular en ratones, al inyectar el competidor metabólico de la glucosa 2 deoxy-D-glucosa (2-DG)<sup>9</sup>, aumenta la resistencia de los ratones al reto bacterial, inyectada simultáneamente al momento de inducir la infección, lo que no se observa si 2-DG es inyectada antes o después de la infección, lo que hace suponer que los efectos en la resistencia a la infección generada por estímulos estresantes dependen de factores como el momento, intensidad y prototipo de estímulo.

**Enfermedades autoinmunes y alergias.** El efecto de estrés en autoinmunidad es extremadamente complejo porque exagera o mejora los síntomas de las diversas enfermedades autoinmunes<sup>36</sup>. Varias entidades autoinmunes cursan con alteraciones en las citoquinas en especial en el paradigma TH1, TH2 y en la relación IL-12, TNF- $\alpha$ /IL-10. Por ejemplo, la artritis reumatoidea (AR), la esclerosis múltiple

(EM), la diabetes mellitus (DM) tipo I, la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) y la enfermedad de Chron, cursan con exceso de función TH1 mientras que el lupus eritematoso sistémico (LES) se asocia con niveles elevados de citocinas TH2<sup>36</sup>. El porqué de esta polarización inmune contrastante en las diferentes enfermedades autoinmunes, se está aclarando en las investigaciones del sistema hipotálamo/hipófisis/adrenal en animales de experimentación correlacionados con observaciones clínicas en humanos<sup>65</sup>. El sistema de estrés se encuentra hiperactivo en el tercer trimestre del embarazo acompañado de niveles altos de cortisol mejorando las enfermedades TH1 (artritis reumatoidea), posiblemente por reducción de IL-12 y potenciación de las citocinas antiinflamatorias IL-4 y IL-10; por esos mismos mecanismos el LES puede empeorar en embarazo y estrés; lo que se comprueba en murinos con sistema de estrés hiperactivo que son resistentes a la inducción experimental de enfermedades TH1 como la encefalitis alérgica experimental (EAE), e inversamente las ratas Lewis que tienen un sistema hipoactivo son extremadamente fáciles para la inducción experimental de enfermedades mediadas por citocinas TH1, similar a lo que ocurre en humanos con sistemas de estrés hipoactivos<sup>25</sup>.

Sorprendentemente los estados hipo e hiperactivos del eje de estrés son abundantes en medicina clínica humana<sup>65</sup>; los estados hipoactivos son el postparto inmediato, la suspensión de terapia corticoidea, la enfermedad de Addison, el síndrome de fatiga crónica, la depresión atípica bipolar, el síndrome postraumático que lo tiene hipoactivo pero muy sensible, la suspensión de nicotina, tensión premenstrual, los días siguientes a la solución a problemas estresantes, todos ellos potencialmente inducen enfermedades TH1. Los sistemas de estrés hiperactivos se observan en estrés crónico, depresión y melancolía, hiporexia nerviosa, alcoholismo y síndrome de abstinencia, embarazo en el primer trimestre, DM tipo I y II, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, desnutrición, ejercicio exagerado y obligados.

**Cáncer.** Los estados psicoafectivos como la depresión se han asociado con la génesis y evolución de enfermedades malignas y además la respuesta inmune se ha correlacionado con sobrevida en cáncer<sup>35</sup>. Estas observaciones se han profundizado observando alteraciones en las citocinas y poblaciones celulares en diferentes clases de cáncer. Las alteraciones más graves aparecen en etapas avanzadas, induciendo inmunodeficiencia celular severa con perfil TH3, por altos niveles de TGF- $\beta$  e IL-10 que favorecen el crecimiento y escape tumoral, induciendo apoptosis linfomocitaria.

Los datos anteriores son significantes para aclarar la

génesis de tumores por agentes infecciosos (virus y bacterias); por ejemplo, *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico, la neoplasia más frecuente en el sur de Colombia. *H. pylori* es una bacteria con alta incidencia en la población general y estudiada ampliamente por su discutido papel en la generación de diversos cuadros clínicos gástricos. Al respecto, ¿el estrés pudiera explicar por qué hay portadores de *H. pylori* asintomáticos y gente severamente enferma? ¿Cuál es la fisiopatología de las úlceras de estrés? La respuesta más probable es que los estómagos de individuos sanos y asintomáticos portadores de *H. pylori* controlan eficientemente la población bacteriana con células CD4 y citocinas TH1<sup>67</sup>; el estrés genera alteraciones que reducen la inmunocompetencia de la mucosa, permitiendo a la bacteria proliferar e inflamarse severamente.

Esta revisión de tema demuestra varias alteraciones del GALT inducidas por estrés (sistema inmune mucoso gastrointestinal) que apoyan esta afirmación:

1. Inmunodesviación TH0/TH2/TH3 (respuesta inefectiva pero con lesión tisular)<sup>35</sup>.
2. Reducción de linfocitos B y de IgA, protectores significantes de la mucosa.
3. Liberación de histamina con actividad de receptores H2 con varios efectos biológicos importantes como neurotransmisor secretagogo del ácido del jugo gástrico y como inmunomodulador induciendo inflamación y citocinas TH0/TH2<sup>67</sup>.

El estrés favorece el desarrollo de neoplasia no sólo por desórdenes de la inmunorregulación, si no que también lesiona el ADN y altera los mecanismos de reparación<sup>68</sup>. Estos hallazgos se refuerzan con evidencias que muestran que las personas estresadas son más vulnerables a los tóxicos ambientales a nivel inmune como genético; por ello Pearce y Humprey<sup>69</sup> sugieren integrar el ciclo celular a la respuesta de estrés. Posiblemente las investigaciones futuras estarán integrando varias rutas en la fisiopatogénesis del cáncer, así, estrés, infecciones y tóxicos induciendo alteraciones en el ADN y el SI para generar cáncer y autoinmunidad.

## CONCLUSIONES

Las neurociencias e inmunología son campos científicos que están progresando significativamente y que se superponen y se comunican de manera bidireccional, el cerebro modulando las respuestas inmunes mientras el SI influido y a veces lesionado<sup>37,38</sup> a las neuronas, lo que induce a pensar que el SI es un órgano sensorial que explora el medio interno para descubrir infección y traumas e informar al SNC.

Entonces el SNC elabora mensajes endocrinos y neuro-

transmisores que regulan la respuesta inmune para evitar la hiperactividad inmune inflamatoria que puede lesionar al huésped; así, el estrés físico y psíquico intenso altera el sistema inmune en varias formas:

1. Origina inmunodeficiencia celular cuantitativa (por atrofia del timo) y funcional o cualitativa (por la inmunodesviación TH0/TH2/TH3), generando condiciones para el desarrollo de infecciones oportunistas en las unidades de cuidados intensivos e infecciones crónicas en la comunidad.
2. Altera las cadenas de citocinas para participar o desarrollar enfermedades de etiología inflamatoria aguda como FMO y sepsis (IL-12, TNF- $\alpha$ /IL-10), además participando en complicaciones de enfermedades infecciosas como el fenómeno de Koch en TBC<sup>48</sup>, la reacción leprótica o fenómeno de Lucio en lepra (TH0) y las alergias, caquexia, anergia y oncogénesis en SIDA (TNF- $\alpha$ /IL-10 y TH0/TH2/TH3).
3. Los desórdenes de citocinas inducidos por estrés son muy variados; la investigación con frecuencia los muestra participando en la producción de enfermedades crónicas inflamatorias y degenerativas tipo autoinmunes (hay enfermedades TH1 y TH2), Alzheimer (TH2), y en enfermedades más comunes como arteriosclerosis y sus consecuencias (asociadas con niveles altos y persistentes de IL-6 generados por estrés)<sup>70</sup>.
4. El estrés intenso crónico y agudo influye la reactivación viral sobre todo de los virus herpes por el desorden de citocinas inducido por estrés; a ello se suma el desorden de citocinas que inducen los virus con su arsenal de virocinas. Este desequilibrio de las citocinas es una vía amplia de investigación para entender la etiopatogenia de enfermedades autoinmunes y tumores, sobre todo aquellos tumores y enfermedades asociados con infección.

## PERSPECTIVAS

El estrés es una reacción no específica, donde varios tipos de estímulos con vías y neurotransmisores exclusivos, pueden generar diferentes efectos inmunológicos. Falta conocimiento acerca del efecto del estrés sobre el SI pero con el esfuerzo multidisciplinario de inmunólogos, neurofisiólogos, endocrinólogos y otros científicos se puede descubrir las interacciones complejas entre el SI y el SNC, para entender la mayor o menor susceptibilidad individual a enfermar, pudiendo elaborar mapas de las redes complejas de citocinas y de la intrincada conexión neuronal, junto con sus moléculas o puntos de enlace, que permitirá elaborar programas para la prevención de la enfermedad y su tratamiento facilitando un manejo integral para evitar o contrarrestar los efectos indeseables del estrés.

Hay muchas áreas para investigar dirigidas a prevenir o reparar los defectos inmunes y sus complicaciones generadas por estrés intenso. Las principales son los fármacos y las moléculas y las modificaciones y ayudas psicosociales y conductuales. En el área farmacológica hay varios aspectos para investigar como antagonistas y agonistas de neurotransmisores y citocinas, que cuenta con grandes avances en el uso de citocinas y anticitocinas. Para ello es necesario conocer la posición de cada citocina en los sistemas inmune innato y específico, sus acciones biológicas benéficas y colaterales. Además de las acciones antagónicas vs. agonistas para optimizar su uso racional, como coadyuvante o como tratamiento en situaciones complejas y extremas en medicina humana y animal. La modulación psicofarmacológica del SI es muy amplia y está originando un nuevo campo de investigación, la psiconeuroinmunofarmacología.

Actualmente se usan varias medicinas con efectos antiestrés, que inhiben la activación del eje hipotálamo/hipófisis/suprarrenal ( morfina, etomidato, benzodiazepinas, clonidina y anestesia regional). Nuevas áreas de investigación en psiconeuroinmunología e inflamación están mostrando fármacos como la talidomida sintetizada en la década de 1950 pero retirada del mercado en la década de 1960 por teratogenia, hoy se muestran resultados extraordinarios en situación inflamatorias extremas como lepra, artritis reumatoide y últimamente en mieloma múltiple y SIDA<sup>71</sup>. La talidomida inhibe la producción de TNF- $\alpha$  y citocinas proinflamatorias mientras aumenta la síntesis de IL-12 e IFN- $\gamma$ , llevando el exhausto SI hacia TH1; este antihistamínico con gran poder antiinflamatorio y sedante sobre el SI necesita investigación adicional. El número de medicinas psiconeuroinmunorregulatorias es cada vez mayor e incluye antidepresivos, vitaminas y oligoelementos (zinc, selenio y vitamina E), que son antioxidantes y cofactores esenciales en procesos enzimáticos críticos como expresión génica, diferenciación y proliferación celular; interesantemente el estrés incrementa las pérdidas y las necesidades de oligoelementos y vitaminas, además la deficiencia de zinc activa el eje de estrés y produce alteraciones inmunes similares a las inducidas por estrés, linfocitopenia y atrofia del timo. Otras moléculas con potencial clínico en desórdenes del sistema de estrés e inmunorregulación son las hormonas endocrinas y del SNC como la dehidroepiandrosterona (DHEA: antioxidante que inhibe los efectos de los corticoides), melatonina y antagonistas opioides.

Con respecto a la intervención psicosocial y conductual, las vías de investigación e intervención son variadas y sorprendentes e incluyen ejercicio, dietas, música, fotoimmunorregulación, psicoterapia y otras. Lo importante es que médicos, trabajado-

res de la salud y pacientes comprendan que:

1. Los efectos indeseables del estrés son reales.
2. La psiquis y el SNC del individuo tienen un poder de dos vías: pueden modular y optimizar la respuesta inmune así como suprimirla y desordenarla.
3. El estrés es universal y esta presente en todas las actividades humanas y que las buenas relaciones humanas y el soporte social son importantes antagonistas que reducen los efectos del estrés.

Por los grandes y rápidos avances en inmunología y microbiología, el futuro de la investigación en psiconeuroinmunología aplicada para resolver problemas cotidianos, luce atractivamente promisorio; entre varios y recientes descubrimientos en inmunología se destacan las células dendríticas (DC)<sup>72</sup>, que aún no poseen reportes en psiconeuroinmunología por lo reciente de su descubrimiento.

Las DC responden inmediatamente al mensaje enviado por los tejidos<sup>73</sup>, interactuando con los restos tisulares (proteínas y ADN circulantes), limpiando los tejidos y presentando los antígenos a las células T, incluso modulan los linfocitos T hacia diferenciación TH1, TH2, TH3<sup>74</sup>; además las DC parecen neuronas de ahí su nombre; todas esas características de las DC junto con la noción de que el SI es parte de la respuesta de estrés o adaptación que descubre e informa al SNC la presencia de lesión tisular o infección, sugieren que las DC son importantes en psiconeuroinmunología, porque son las primeras células inmunes que detectan esas anormalidades. Todo lo anterior será amplificado enormemente con la información masiva que se espera en la era postgenómica.

## SUMMARY

**Introduction:** The interaction between biologic, physiologic and social factors can change the immunological response increasing the risk to develop disease.

**Objective:** To evaluate the evidence of the interaction between the psychoneuroimmunology and the health-disease process.

**Methods:** A systematic review of available information in different databases (MEDLINE and PUBMED) was performed.

**Results:** 212 scientific papers were reviewed. There are strong evidence that the brain can modulate the immune response and visceversa. The high levels of stress increase the susceptibility to have infections, cancer, allergic and autoimmunity disease. The prognosis of the disease can change by disorders in the immunoregulation of the cytokines (TH0/TH1/TH3, IL-12, TNF- $\alpha$ /IL-10).

**Conclusions:** The stress by different stimulus with



specific ways can generate different immunological effects increasing the susceptibility to the disease. This concept is important to better understand the interactions between biologic, psychological and social factors in the prevention and the treatment of the illness.

**Key words:** Psychoneuroimmunology; Stress; Cytokines; Immunoregulation; Infection; Trauma.

## REFERENCIAS

1. Chrousos GP, Gold PW. A healthy body in a healthy mind- and viceversa- the damaging power of uncontrollable stress. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83: 1842-1845.
2. Heijnen CJ. Who believes in communication. *Brain Behav Imm* 2000; 14: 2-9.
3. O'Mahony, Palder SB, Mannick JA, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984; 24: 869-875.
4. Abraham E. Host defense abnormalities after hemorrhage, trauma, and burns. *Critic Care Med* 1989; 17: 934-939.
5. Marshal GD, Agarwal SK, Lloyd C, et al. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav Immun* 1998; 19: 297-307.
6. Connor TL, Leonard BE. Depression, stress, and immunological activation. The role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998; 7: 583-606.
7. Miller AH. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21: 443-463.
8. Bushe-Kirsbaum N. Preliminary evidence for herpes labialis recurrence following experimentally induced-disgust. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 86-89.
9. Miller ES, Klinger JC, Akin C, et al. Inhibition of murine splenic T lymphocyte proliferation by 2-deoxy-d-glucose-induced metabolic stress. *J Neuroimmunol* 1994; 52: 165-173.
10. Stowe RP, Pierson DL, Feedback DL, et al. Stress induced reactivation of Epstein Barr virus in astronauts. *Neuroimmunodulation* 2000; 8: 51-85.
11. Taylor GR, Konstantinova I, Sonnenfeld G, Jennings R. Changes in the immune system during spaceflight. *Adv Space Biol Med* 1997; 6: 1-32.
12. Fitzgerald L. Exercise and the immune system. *Immunol Today* 1998; 9: 337-338.
13. Tingate TR, Lugg DJ, Muller HK, Stowe RP, Pierson DL. Antarctic isolation: immune and viral studies. *Immunol Cell Biol* 1997; 75: 275-283.
14. Solomon GF, Sergerstrom CS, Grohr P, Kemmeny M, Fajey J. Shaking up: psychological and immunological changes after a natural disaster. *Psychosom Med* 1997; 59: 114-127.
15. Kawamura M. Suppression of cellular immunity in men with a past history of posttraumatic disorder. *Am J Psychol* 2000; 158: 484-486.
16. Paul WE, Seder RA. Lymphocytes responses and cytokines. *Cell* 1994; 76: 241-251.
17. Arai KI, Miyajima LF, Miyatake S, et al. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 783-836.
18. Dinarello CA. IL-1 and IL-1 antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627.
19. Akira S, Kisimoto T. IL-6 and NF-IL-6 in acute phase response and viral infection. *Immunol Rev* 1992; 127: 25-50.
20. Trinchieri G. Interleukin 12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Ann Rev Immunol* 1995; 13: 251-276.
21. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleotropic cytokine and therapeutic target. *Ann Rev Immunol* 1994; 4: 491-503.
22. Standiford TJ. Anti-inflammatory cytokines and cytokine antagonists. *Current Pharmac Des* 2000; 6: 633-649.
23. Doetze A, Satoquina J, Burchard G, et al. Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminth infection is mediated by Th3/tr1-type cytokines IL-10 and transforming growth factor - $\beta$  but not by a Th1 to Th2 shift. *Intern Immunol* 2000; 12: 623-630.
24. Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Car Med* 2000; 28: 4.
25. Fernández-Botrán R, Sanders VM, Mossman TM, Vitetta ES. Lymphokine mediated regulation of the proliferative response of clone of T helper 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 1988; 168: 543-558.
26. Smith A. Interleukin 2. *Ann Rev Immunol* 1984; 2: 319-333.
27. Gallin JY, Farber JM, Holland S, et al. Interferon- $\gamma$  in the management of infectious diseases. *Ann Intern Med* 1995; 123: 216-224.
28. Paul WE. Interleukin 4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. *Blood* 1991; 77: 1859-1991.
29. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, et al. IL-10 acts on the antigen presenting cells to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol* 1991; 146: 3444-3451.
30. Ashwell JD, Lu FWM, Vacchio M. Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 309-345.
31. Berquist J, Tarkowski A, Ewing A, Ekman R. Catecholaminergic suppression of immunocompetent cells. *Immunol Today* 1998; 19: 562-574.
32. Mashkoo A, Choudhry N, Sarfraz A, et al. Prostaglandin E2 down-regulation of T cell IL-2 production is independent of IL-10 during Gram-negative sepsis. *Immunol Lett* 1999; 67: 125-130.
33. Weigent DA, Blalock E. Interactions between the neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors. *Immunol Rev* 1987; 100: 79-108.
34. Van Dijk WC, Verbrugh HA, Van Rijswijk Ren Vos A, et al. Neutrophil function, serum opsonic activity, and delayed hypersensitivity in surgical patients. *Surgery* 1999; 92: 21-29.
35. Goto S. Analysis of Th1 and Th2 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells as a parameter of immunological dysfunction in advanced cancer patients. *Cancer Immunol Immunoth* 1999; 48: 435-449.
36. Wilder RL, Elenkov IJ. Hormonal regulation of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-12 and interleukin-10 production by activated macrophages. A disease-modifying mechanism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus? *Ann NY*

- Acad Sci* 1999; 876: 14-31.
37. Kriegelstein K. Synergy effects of cytokines lead to development of neurotrophic functions. *Ann Anat* 1999; 181: 423-427.
  38. Sugita Y, Zhao B, Shankar P, et al. CNS interleukin 13 (IL-13) expression in antisense IL-3 transgenic mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 480-486.
  39. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neurodegeneration. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 317-321.
  40. Sanderson SJ. Interleukin 5, eosinophils and disease. *Blood* 1992; 79: 3101-3107.
  41. Keane RM, Birmingham W, Shatney CM, et al. Suppressor cell activity after major injury: indirect and functional assays. *J Trauma* 1982; 22: 770-776.
  42. Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med* 2000; 78: 74-80.
  43. Agarwal SK, Marshal GD. Glucocorticoid induced type-1/Type-2 cytokine alterations in humans a model for stress-related immune dysfunction. *J Interf Cytokine Res* 1998; 18: 1059-1068.
  44. Suffredini AF, Openheim JJ. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 1999; 4: 203-209.
  45. Malefyt RW, Haanen J, Spits H, et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med* 1991; 174: 915-924.
  46. Kox WJ, Bone RC, Krusch D, et al. Interferon gamma-1  $\beta$  in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome. A new approach. *Arch Intern Med* 1997; 157: 389-393.
  47. Elenkov IJ, Hasko G, Kovacs KJ, et al. Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production by selective alpha- and beta adrenergic drugs in mice. *J Neuroimmunol* 1995; 61: 123-131.
  48. Rook GAW, Hernández-Pando R. The pathogenesis of tuberculosis. *Annu Rev Microbiol* 1996; 50: 259-284.
  49. Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, et al. Defining protective response to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 1991; 254: 277-282.
  50. Fitzgerald TJ. The Th1/Th2-like switch in syphilitic infection: is it detrimental? *Infect Immunol* 1992; 60: 3475-3479.
  51. Heinzl FP, Sadick MD, Holaday BJ, et al. Reciprocal expression of interferon-gamma or interleukin 4 during resolution or progression of murine leishmaniasis. *J Exp Med* 1989; 169: 59-72.
  52. Monroy FP. Cold stress-induced modulation of inflammatory responses and intracerebral cytokine mRNA expression in acute murine toxoplasmosis. *J Parasitol* 1999; 85: 878-883.
  53. Mehta SK, Stowe RP, Feiveson AH, Tying ST, Pierson DL. Reactivation and shedding of cytomegalovirus in astronauts during spaceflight. *J Infect Dis* 2000; 6: 1761-1767.
  54. Bonneau RH, Brehm MA, Kern AM. The impact of psychological stress on the efficacy of antiviral-adoptive immunotherapy in an immunocompromised host. *J Neuroimmunol* 1997; 2: 19-33.
  55. Dairaghi DJ, Greaves DR, Schall TD. Abduction of chemoquines elements by herpes viruses. *Sem Virol* 1998; 8: 377-385.
  56. Choi JK, Means RE, Da mania B, et al. Molecular piracy of sarcoma Kaposi's associated herpes virus. *Cytok Grow Fact Rev* 2001; 12: 24-27.
  57. Heis LJ, Hinde SL. Susceptibility of cytomegalovirus infection may be dependent of cytokine production by the host. *J Inv Med* 2001; 49: 5-16.
  58. Rook G. Th1-Th2 switch and loss of CD4 cells in chronic infections; an immuno-endocrinological hypothesis not exclusive to VIH. *Immunol Today* 1997; 14: 568-569.
  59. Howland LC, Gortmaker SL, Mofenson LM, et al. Effects of negative life events on immuno suppression in children and youth infected by the human immunodeficiency virus type 1. *Pediatrics* 2000; 106: 540-546.
  60. Leserman J, Petitto JM, Golden RN, et al. Impact of stressful life events, depression, social support, coping and cortisol progression to AIDS. *Am J Psychol* 2000; 157: 1221-1228.
  61. Ishigami T. The influence of psychic acts on the progress of pulmonary tuberculosis. *Am Rev TBC* 1919; 2: 470-484.
  62. Clarke ER Jr, Zahn DW, Holmes TH. The relationship of stress, adrenocortical function, and tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1954; 69: 351-359.
  63. Restrepo A, Ramírez A, Ulloa A, et al. Factores psicosociales y tuberculosis pulmonar en pacientes de bajo nivel socioeconómico. *Av Med Soc* 1994; 4: 34-37.
  64. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres Cruz A, Villarreal-Velarde H. Does aging modify tuberculosis? A meta analysis review. *Chest* 2001; 116: 961.
  65. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL, et al. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc Assoc Am Phys* 1996; 5: 374-381.
  66. Evengard B, Schacterle RS, Komaroff AL. Chronic fatigue syndrome: New insights and old ignorance. *J Intern Med* 1999; 246: 45-49.
  67. Levenstein S. Stress and peptic ulcer. Life beyond *Helicobacter pylori*. *Br Med J* 1998; 318: 538-541.
  68. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology and immunotoxicology: implications for carcinogenesis. *Psychol Med* 1999; 61: 271-272.
  69. Pearce AK, Humphrey TC. Integrating stress-response and cell cyclo. *Trends Cell Biol* 2001; 11: 426-433.
  70. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, et al. Inflammation, obesity, stress, and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-214.
  71. Corral LG, Kalan G. Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogs. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 71-113.
  72. Hart DN. Dendritic cells: unique leucocyte population which control the primary immune response. *Blood* 1998; 90: 3245-3287.
  73. Galluci S, Matzinger P. Danger signal: SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 114-119.
  74. Kronin V, Hochrein H, Shortman K, et al. Regulation of T cell cytokine production by dendritic cells. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 214-223.