Descargado el: 4-11-2026 ISSN 2221-2434

Artículos de revisión

El estrés y sus repercusiones psico-neuroendocrino-inmunológicas

Stress and its Psycho-Neuroendocrine-Immunological Repercussions

Pablo Felipe Avilleira Torres[1] Melissa Maura Agüero Mayor[1] Milagros Lisset León Regal[1] Jacqueline Zamora Galindo[1] Cynthia Olivia Morales Pérez[1] Judenis Colls Cañizares[1]

[1] Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:
Avilleira-Torres P, Agüero-Mayor M, León-Regal M, Zamora-Galindo J, Morales-Pérez C, Colls-Cañizares J. El estrés y sus repercusiones psico-neuroendocrino-inmunológicas. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2025 [citado 2026 Nov 4]; 15(0):[aprox. 0 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1471

Resumen

El estrés presenta mecanismos fisiológicos desencadenados con un amplio sistema de acción que abarca un gran número de sistemas dentro del organismo y constituye el fundamento teórico de una importante rama de la ciencia, la psico-neuroendocrino-inmunología. La investigación realizada tuvo como objetivo explicar los mecanismos desencadenados como respuesta al estrés y vincular este proceso con la psico-neuroendocrino-inmunología. Se consultaron 23 fuentes bibliográficas, a las que se obtuvo acceso mediante los gestores de la red de informática. El estrés constituye un ejemplo de integración entre diferentes sistemas del organismo. En su integración, la respuesta al estrés agudo es de naturaleza protectora y adaptativa. La respuesta al estrés crónico produce un desbalance bioquímico con alteraciones inmunosupresoras que conducen a enfermedades inflamatorias, metabólicas y cardiovasculares.

Palabras clave: estrés postraumático, trastornos de estrés traumático agudo, psicoinmunología, neuro-psico-endocrinología

Abstract

Stress triggers physiological mechanisms with a broad range of action that encompasses a large number of systems within the body and constitutes the theoretical foundation of an important branch of science, psycho-neuroendocrine-immunology. The research aimed to explain the mechanisms triggered in response to stress and link this process to psycho-neuroendocrine-immunology. Twenty-three bibliographic sources were consulted which were accessed through the computer network administrators. Stress constitutes an example of integration between different body systems. In this integration, the response to acute stress is protective and adaptive in nature. The response to chronic stress produces a biochemical imbalance with immunosuppressive alterations that lead to inflammatory, metabolic, and cardiovascular diseases.

Key words: posttraumatic stress, acute traumatic stress disorders, psychoimmunology, neuropsychoendocrinology

Recibido: 2024-08-29 11:37:25
Aprobado: 2025-06-16 22:41:53

Correspondencia: Pablo Felipe Avilleira Torres. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos. milagros-ucmcfg@ucm.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Las primeras narraciones de padecimientos relacionados con el estrés se pueden encontrar en piezas clásicas de la literatura como La Ilíada, Las cartas de Cicerón a sus amigos, en La epopeya de *Gilgamesh* y en múltiples obras *shakesperianas*, como: *Macbeth* y *Hamlet*, donde el trauma causado ante la muerte de un ser querido crea estados de estrés insoportables para los protagonistas.[1]

Con posterioridad aparece la narración fascinante en el Diario de *Samuel Pepys* acerca del terrible incendio de la ciudad de Londres en 1666 que dejó su huella psicológica en todos aquellos expuestos a la tragedia, por tanto, se puede afirmar que, los trastornos por estrés han estado presentes desde los inicios de la historia de la Humanidad. Generalmente mediados por las contradicciones de diferente carácter que han surgido en las diferentes épocas del ser humano y en su desarrollo. Los relatos iniciales acerca de cómo el estrés afectó al ser humano se remontan a recuentos históricos de la literatura mundial más antigua. En la actualidad, se define al estrés, como un padecimiento de integración en el cual se vinculan gran número de sistemas como son: el nervioso, el endocrino y el sistema inmune.[1]

En cuanto a su aparición como entidad clínica ante los ojos del mundo, su primera descripción fue hecha durante la Guerra Civil estadounidense, cuando los soldados caídos en combate, así como allegados de la tropa que vivían estos momentos de angustia, desarrollaban un síndrome particular que consistía principalmente en la presencia de alteraciones del sistema cardiovascular, que recibió el nombre de "corazón del soldado". Se creía que era principalmente de etiología cardio-neurológica y presentaban síntomas como: debilidad generalizada, palpitaciones, taquicardia, sudoración y fatiga física.[1]

En los años sesenta y setenta del siglo pasado, los veteranos de la guerra de *Vietnam* desarrollaron trastornos relacionados con los traumas y pérdidas humanas en combate, con importantes limitaciones e incapacidades para su funcionamiento en la vida cotidiana. Presentaban reexperimentaciones del trauma vivido más de una década antes y los describían como si estuviera sucediendo realmente. Su aparición era directamente proporcional con la gravedad del factor estresante, desde la muerte de la tropa hasta haber sido capturado y encarcelado como prisionero de guerra.[1]

Dichos antecedentes constituyeron la base para que a inicios del siglo XX científicos de renombre comenzaran a realizar investigaciones relacionadas con el estrés y la respuesta a este fenómeno, en diferentes situaciones desencadenantes lo cual tiene su origen en 1915 con las figuras de *Walter Cannon* y años después *Hans Selye*. *Walter Cannon*, fisiólogo y considerado uno de los padres de la fisiología del estrés, analizó la respuesta del animal dentro del laboratorio de experimentación ante una situación de amenaza o presión externa y en obras como: Cambios corporales en situaciones de dolor, hambre, temor y rabia, explica en forma detallada que, la respuesta del organismo frente al estrés permite reaccionar ante una situación de amenaza o emergencia con todo el potencial físico, superar el peligro y lograr un proceso de adaptación frente a las circunstancias que nos rodean, lo cual se conoce, además, como síndrome de lucha o huida.[1]

En el año 1911 *Walter Cannon*, estudió las relaciones entre emociones, fisiología y salud. Esta figura entendía que debía haber un equilibrio mental y físico en todo el organismo y en 1929, creó el término homeostasis. *Cannon* estudió en animales la relación y efecto entre las emociones y las percepciones en el sistema nervioso autónomo, describió la reacción de ataque o huida como respuesta involuntaria ante un entorno adverso. El investigador desarrolló, en conjunto con su estudiante *Phillip Bard*, el modelo sobre las emociones conocido como la Teoría *Cannon-Bard* que plantea la simultaneidad de las emociones y de las respuestas corporales asociadas.[1]

Este principio de homeostasis fue el concepto central en el modelo de estrés descrito por *Cannon* en 1932 con la publicación de su obra, La Sabiduría del Cuerpo, referida a la estabilidad de los sistemas fisiológicos y que ofrecía un criterio optimista sobre la capacidad del cuerpo para enfrentarse a todo tipo de agentes estresantes.[1]

Cannon preparó el terreno para gran parte del trabajo de *Hans Selye*, que suele ser considerado el otro padre de este campo. En la década del 1930, *Selye*, comienza a trabajar en el área de la endocrinología, con el estudio de la comunicación hormonal del cuerpo humano, además, inició investigaciones sobre los posibles efectos que produciría la implantación de extracto de ovario para el organismo. En el

proceso de experimentación con animales, en este caso ratas, *Selye*, sin intención alguna sometió a los roedores a situaciones de estrés disimiles. Meses después, *Selye*, examinó las ratas y descubrió algo extraordinario: tenían úlceras pépticas, las glándulas suprarrenales muy grandes y los tejidos del sistema inmunitario reducidos, de lo cual le atribuyó como responsable al extracto ovárico.[1]

Es por ello que establece un grupo de control basado en ratas a las que inyectaba diariamente una solución salina, en vez del extracto, pero a las que igualmente sometía a situación de estrés importante sin intencionalidad ninguna. Al analizar a dicho grupo, luego de algún tiempo, obtuvo resultados idénticos a los anteriormente planteados. Concluyó entonces, que los efectos obtenidos nada tenían que ver con el extracto de ovario. Quizá los cambios en el cuerpo de las ratas eran una especie de respuesta no específica del organismo a una situación general desagradable producida en este caso por *Selye*. Para comprobarlo, puso algunas en el tejado del edificio de investigación, en invierno y otras en la sala de la caldera, a otras las sometió a un ejercicio obligado o a procedimientos quirúrgicos. En todos los casos halló un incremento en la incidencia de úlceras pépticas, un agrandamiento de las glándulas suprarrenales y una atrofia de los tejidos inmunitarios.[1]

Es así que surgió el término, estrés, el cual adquirió de sus conocimientos de física y que se refiere a la presión que ejerce un cuerpo sobre otro, a la fatiga de materiales. Se definieron, además, dos postulados importantes a los que englobaría con el nombre de Síndrome de Adaptación General: el cuerpo dispone de un conjunto de respuestas asombrosamente similares para un amplio grupo de agentes estresantes y en determinadas condiciones, los agentes estresantes pueden causar enfermedades.[1] Junto a lo cual desarrolló un esquema general de tres partes sobre el modo en que funciona la respuesta al estrés. En la fase inicial: de alarma, se percibe un agente estresante, salta una alarma metafórica en el cerebro que informa sobre el estado del organismo y se producen adrenalina y cortisol con el propósito de restaurar la homeostasis. El segundo estadio: adaptación o resistencia, se produce cuando se pone en marcha de forma eficaz el sistema de respuesta de estrés y se recupera el equilibrio. Cuando el estrés es prolongado, se entra en el tercer estadio, que *Selye* denominó: agotamiento, donde surgieron las enfermedades asociadas al estrés agudo o crónico.[1]

Esos antecedentes constituyeron la base histórica y científica para el posterior desarrollo conceptual del estrés con un enfoque eminentemente fisiológico, hecho posible, a finales del siglo XX. A la par evolucionó, además, la psico-neuroendocrino-inmunología (PNEI) como una rama de las Ciencias Médicas que constituye un nexo de integración entre gran número de sistemas. Se apoya en la teoría de que todos los sistemas se interconectan entre sí y en la interrelación e interdependencia de todos los fenómenos del cuerpo humano. La relación entre las distintas partes del organismo debe permitirles funcionar armónicamente como un todo y en permanente interconexión con el medio en que se desarrollan. Este enfoque sistémico se orienta a descubrir la naturaleza precisa de la relación entre los factores orgánicos, psicológicos y ambientales.[2] Es precisamente en esta década de los 70 cuando nace el término de psico-neuroinmunología, como resultado de un experimento realizado en la Universidad de *Rochester* por el psicólogo *Robert Ader* y el inmunólogo *Nicholas Cohen* que estudiaron el condicionamiento del sistema inmunológico, lo que abrió la posibilidad de influir con técnicas psicológicas, para potenciarlo o inhibirlo de acuerdo a las necesidades existentes.[3]

Todo esto unido a las cifras ofrecidas por los datos de la Asociación Americana de Psicología (APA) (por sus siglas en inglés) determinó la consideración de que el estrés es una enfermedad emergente que cada año se incrementa y se percibe de manera diferente tanto en hombres como en mujeres, que experimentan estrés con mayor frecuencia en comparación con los hombres. En América Latina, el estrés laboral es un factor psicosocial considerado como una epidemia de la vida laboral moderna, que podría acrecentarse debido a un deterioro en la situación laboral, ya advertido por la Organización Internacional del Trabajo (OIT), especialmente, en mujeres y jóvenes por el incremento del desempleo.[4]

Por lo anteriormente expuesto y los datos cada vez más crecientes de poblaciones sometidas a diversas situaciones de estrés, se pudo plantear la problemática que sustentó nuestra investigación: ¿cómo actúan fisiológicamente los mecanismos como respuesta ante el estrés, al tener como base la psicología y los sistemas nervioso, endocrino e inmune? El presente

trabajo pretendió responder la interrogante a la luz de los conocimientos más actuales, por lo que contempló como objetivo: explicar los mecanismos fisiológicos desencadenados como respuesta ante el estrés y vincular este proceso con la psico-neuroendocrino-inmunología. Esta investigación aportará información valiosa para la vinculación básica y clínica del estudiante de medicina y a la formación integral del futuro egresado, para lo cual fue consultada la literatura nacional e internacional más actualizada, relacionada con la temática.

DESARROLLO

Varios han sido los autores que han conceptualizado, de una manera u otra, el estrés. Diversos estudios lo definen como un patrón de respuestas del organismo frente a exigencias externas, ente ellos están:

- *Levi* en: *Preface: Stress in Organizations Theoretical and Empirical Approaches, Oxford University Press*, 1998.
- *Lu, Wang, Bacolla, Zhao, Spitser, Vasquez* en: Short Inverted Repeats Are Hotspots for Genetic Instability: Relevance to Cancer Genomes. *Cell Rep*, 2015.
- García, Mariscala, Gutiérrez y Ritzel en: *Using Bayesian networks to analyze occupational stress caused by work demands: Preventing stress through social support*, *Accident Analysis and Prevention*, 2013.

McGrath y Altman: en Social and psychological factors in stress, Rinehart and Winston, 1970, definieron el estrés como un desequilibrio sustancial entre la demanda y la capacidad de respuesta. *Pasca* y *Wagner*, en: *Occupational Stress, Mental Health and Satisfaction in the Canadian Multicultural Workplace, Springer* 2012 también lo definieron, como un estado con síntomas psicológicos, físicos o sociales, en el que para la persona es difícil establecer un enlace entre sus habilidades y las expectativas puestas en ellos.

Los autores concuerdan, en gran medida, que se considere al estrés como un proceso de adaptación del ser humano, sobre todo, un proceso de interrelación con el medio circundante, en el cual influyen gran número de factores tanto internos como externos y que determinan la aparición de disímiles manifestaciones clínicas en correspondencia con la magnitud del estrés al que se está sometido.[5]

Después de definir el estrés, es necesario preguntarse: ¿Cómo ocurre esta cascada de mecanismos fisiológicos en respuesta al estrés?

Muchos estudios han analizado la respuesta y desde las investigaciones de *Walter Cannon* y *Hans Selye* ya existían numerosos conceptos claves bien descritos. La nueva información producida por estudios científicos en neuro-endocrinología y psico-neuro-inmunología en este nuevo siglo permiten entender con mayor detalle la respuesta fisiológica del estrés, las interacciones multidireccionales entre los cuatro sistemas mencionados y sus consecuencias en la salud del individuo. Es necesario tener en cuenta que los estudios de la respuesta del estrés realizados por *Cannon* y *Selye* fueron llevados a cabo estrictamente con animales en el laboratorio de experimentación, mientras que los estudios actuales incluyen muestras con seres humanos.[6]

El estrés, emocionalmente, está caracterizado por síntomas de ansiedad, irritación, ira y cólera, preocupación, tristeza, pánico y estados de desesperanza, que son de naturaleza transitoria. El elemento principal de la respuesta emocional del estrés es de naturaleza cognitiva debido al hecho de que el estímulo externo deberá ser percibido como estresante.

El modelo descrito por *Lazarus* y *Folkman* propone que, en respuesta a un estímulo externo de naturaleza estresante, el individuo evalúa cognitivamente la posible amenaza que este evento representa: *primary appraisal,* y los recursos propios o capacidad para responder a dicho estímulo: *secondary appraisal*. Estos procesos de evaluación cognitiva, primario y secundario, determinan la forma e intensidad de la reacción emotiva en relación al estímulo externo. Es importante mencionar que la evaluación cognitiva por parte de un individuo, generalmente, varía en dependencia de los rasgos de la personalidad, o sea, la autoeficacia percibida, según *Albert Bandura*, es la experiencia previa con el estímulo estresante y nivel de soporte social. Por lo tanto, la respuesta emocional del individuo puede variar, aun cuando, las condiciones de estímulos estresantes pudieran ser semejantes, según *Richard Lazarus*, en su Teoría de la evaluación del estrés.

Investigadores interesados en la respuesta emocional del estrés fijan su interés en eventos

estresantes de carácter universal. Seleccionan situaciones de estrés que generalmente afectan psicológicamente a la gran mayoría de las personas. Entre estos tipos de eventos se encuentran las situaciones relacionadas con el divorcio, encarcelamientos, exámenes académicos, pérdida de seres queridos, cuidado permanente de familiares con discapacidad física, diagnóstico de enfermedades terminales, dificultades financieras y otras que típicamente causan distrés emocional, según refieren *Spielberger y Moscoso*, en su: Estudio de medición transcultural de las emociones, publicado en Revista de Psicología. Es importante indicar que, también varían estos tipos de eventos, debido a los diferentes estilos de afrontamiento y disponibilidad económica. Finalmente, merece destacarse que la respuesta emocional del estrés es básicamente de naturaleza transitoria y temporal, en todo caso se refiere a un proceso de estrés agudo.[1,7]

En la investigación realizada se profundizaron algunas nociones básicas sobre cómo se desarrolla el estrés en el organismo humano para lo cual resulta importante comprender determinados elementos primarios. Uno de estos elementos permite considerar que durante el estrés, el análisis del estresor se descompone en tres fases: recepción del estresor y filtro de las informaciones sensoriales por el tálamo, luego, programación de la reacción al estrés donde se pone en juego el córtex prefrontal (implicado en la toma de decisión, la atención, la memoria a corto plazo) y el sistema límbico por un análisis comparativo entre la nueva situación y los recuerdos: la respuesta se hará en función de la experiencia. Finalmente, ocurre la activación de la respuesta del organismo, por vía de la amígdala para la memoria emocional y el hipocampo para la memoria explícita. Esta respuesta pone en juego el complejo hipotálamo-hipofisiario, así como la formación reticular y el *locus coeruleus* del tallo cerebral, parte del sistema nervioso autónomo (SNA), libera noradrenalina en áreas cerebrales mesolímbicas-corticales, con lo cual se incrementa la sensación de alarma e hipervigilancia. De manera paralela la rama simpática del SNA mediante los nervios esplácnicos que llegan a la médula de la glándula suprarrenal estimula la liberación de adrenalina a la sangre para incrementar la eficiencia del corazón, pulmones y vasos sanguíneos. Esta respuesta es eficaz por unos cuantos minutos, lo cual en la mayoría de los casos es suficiente para huir de un peligro o en respuesta a una condición de estrés, sin embargo, cuando la situación se prolonga más de lo normal o el gasto energético es mayor, el organismo requiere mecanismos alostáticos adicionales que dependen de la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). Esto permite al organismo aprovechar reservas de energía e inhibir procesos inmunes como la inflamación para evitar la nocicepción,[8] además, el síndrome general de adaptación se descompone, también, en tres fases: la primera es la fase de alerta. En reacción a un estresor, el hipotálamo estimula las glándulas suprarrenales, en su parte medular, para secretar la adrenalina, cuyo objetivo es suministrar la energía en caso de urgencia. Habrá entonces una serie de respuestas del organismo como: un aumento de la frecuencia cardíaca, una vasodilatación, un aumento de la vigilancia, puesta en juego también por la noradrenalina (NAD). La segunda fase es la fase de defensa o resistencia, que se activa, solamente, si el estrés se mantiene.[8]

Las glándulas suprarrenales, en la zona fasciculada, secretan, un segundo tipo de hormona, el cortisol, una hormona de naturaleza química esteroide que repercute, principalmente, en el metabolismo de los hidratos de carbono, con una poderosa acción catabólica. Este mediador químico estimula la gluconeogénesis y garantiza un efecto hiperglucemiante y, por lo tanto, el suministro de los recursos energéticos necesarios para responder a demandas persistentes del ambiente. Simultáneamente, a corto plazo, el cortisol mantiene efectos activadores sobre componentes moleculares y celulares del sistema inmunitario, preparando y alertando al organismo de posibles infecciones. Su papel, es esta vez, el de mantener constante el nivel de glucosa sanguínea para nutrir los músculos, el corazón y el cerebro. Por una parte, la adrenalina suministra la energía de urgencia, por otra, el cortisol asegura la renovación de las reservas. Es una fase de resistencia, el organismo debe resistir.

La fase de agotamiento o de relajamiento se instala si la situación persiste y se acompaña de una alteración hormonal crónica con consecuencias orgánicas y psiquiátricas. Si la situación persiste todavía más, es posible que el organismo se encuentre desbordado, incluso, agotado. Poco a poco las hormonas secretadas son menos eficaces y comienzan a acumularse en la circulación. Como resultado el organismo estaría invadido de hormonas que tendrán un impacto negativo sobre la salud.[9]

Esta respuesta fisiológica cumple una misión protectora y es activada de forma instantánea. La respuesta del estrés, como anteriormente se mencionó, ha sido vinculada con frecuencia a ajustes neuroendocrinos, específicamente, a la activación del eje HPA, por el cual las células neurosecretoras presentes en el núcleo paraventricular del hipotálamo secretan una hormona liberadora de corticotropina (CRH) (por sus siglas en inglés), que actúa en la hipófisis anterior o adenohipófisis, promueve la síntesis y la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) (por sus siglas en inglés). Este polipéptido es liberado a la circulación periférica hasta interactuar con receptores específicos ubicados en el área fasciculada de la corteza suprarrenal y estimula la secreción de glucocorticoides (GC), el cortisol es el más significativo en seres humanos.[9] Es así que el sistema nervioso central (SNC) es especialmente sensible a los efectos del cortisol secretado por el eje HPA. Debe mencionarse que, tanto en condición de estrés agudo como crónico, esta hormona consigue atravesar la barrera hematoencefálica, producto a las facilidades de transporte que le confiere su naturaleza química esteroide. A su vez, el cortisol logra ingresar al interior neuronal y unirse a receptores intracelulares, para conformar el complejo esteroide-receptor y promueve la transcripción de genes específicos. Simultáneamente, es necesario aclarar, que se distribuyen ampliamente por el SNC dos tipos de receptores de cortisol: receptores de mineralocorticoides (RMC) o tipo I y receptores de glucocorticoides (RGC) o tipo II, con especial presencia en el hipocampo. Durante situaciones fisiológicas basales, el cortisol actúa sobre los receptores RMC, de mayor afinidad a los RGC. Los receptores RMC, controlan la inhibición tónica del eje HPA, mientras que, frente a situaciones de estrés, donde se registra un aumento en la concentración de cortisol, se ocupan los receptores RGC de baja afinidad a los GC, que permiten la inhibición en la secreción de CRF y ACTH.[9]

Está establecido que el estrés libera otros factores y hormonas neuroendocrinas que regulan el sistema inmune. Incluyen la hormona del crecimiento (HC), la prolactina, vasopresina, glucagón, endorfinas, encefalinas y oxitocina entre otras. El cortisol liberado por las glándulas suprarrenales facilita la preparación del sistema inmune para manejar sus defensas contra bacterias, virus, heridas e inflamaciones según *Marketon* y *Glaser* en: *Stress hormones and immune function*. Los mecanismos psicofisiológicos de la respuesta del estrés juegan un rol esencial en el proceso de adaptación y supervivencia. El incremento de cortisol, adrenalina, noradrenalina y otras hormonas generadas durante la situación de estrés cumplen una función eminentemente protectora y de supervivencia, con el carácter primordial de mantener el equilibrio homeostático. Estos sistemas reguladores de glucocorticoides y hormonas liberadas durante la respuesta fisiológica del estrés facilitan el proceso de adaptación del organismo.[4]

Estudios recientes en psico-neuro-inmunología y neuro-endocrinología nos demuestran la necesidad de reevaluar los modelos conceptuales tradicionales acerca del estrés. En primer lugar, es necesario dejar establecido que el modelo cognitivo del estrés percibido tiene una correlación eminentemente fisiológica con la amígdala (AMG), una estructura clave en el procesamiento neurobiológico del estrés, ha sido una interfaz entre el neocórtex y el cerebro vegetativo, que es una región neural subcortical alojada en lo profundo de los lóbulos temporales, que mantiene una alta conectividad, *inputs* y *outputs* con el resto del cerebro. Desde el punto de vista funcional, la AMG ha sido asociada a la búsqueda y detección de estímulos potencialmente peligrosos, al aporte de un tono emocional a las experiencias, a la generación de memorias emocionales y al cumplimiento de una función activadora de la respuesta del estrés en el lóbulo frontal del cerebro por lo que es necesario reconocer que la experiencia del estrés se inicia en el cerebro, afecta al cerebro y a su vez, al resto de los sistemas que conforman el organismo ya que incluye la interacción de múltiples sistemas de neurotransmisión.

Se han encontrado receptores opioides, gabaérgicos, para CRF y neuropéptido y, que estarían implicados en las respuestas al estrés cuando resulte excesivo o anormal. Su núcleo vasolateral parece ser el centro de relevo y el regulador más importante en las patologías por estrés, a partir del cual se generan las múltiples señales en el sistema nervioso central necesarias para producir una respuesta adaptativa al estrés agudo, las mismas que se condicionan de manera desfavorable, cuando el estrés ha sido muy grave en magnitud o excesivamente prolongado en el tiempo,[8,9,10] también, se debe tener en cuenta que el modelo cognitivo del estrés percibido tiene una correlación eminentemente fisiológica en el lóbulo frontal del cerebro y afecta el propio cerebro y a su vez, al

resto de los sistemas que conforman nuestro organismo, según estudios sobre cómo las hormonas del estrés reconfiguran los circuitos neuronales y las estructuras cerebrales de *Bruce McEwen* y del estrés crónico de *Robert Sapolsky*. En este sentido, se puede afirmar que el cerebro es el órgano central de la respuesta fisiológica, psicológica y comportamental del estrés. La percepción del individuo como ingrediente cognitivo elaborado en el lóbulo frontal del cerebro determina ciertamente lo que es estresante. En segundo lugar, estudios realizados en neuro-endocrinología demuestran que cuando la respuesta del estrés percibido se transforma en un proceso crónico, facilita el inicio de un estado de distrés emocional en el que se observa una excesiva utilización o manejo ineficiente de hormonas, corticoesteroides y catecolaminas por parte de los ejes neuroendocrinos. Este estado de distrés emocional o estrés crónico produce un impacto negativo en el sistema nervioso al activar cambios bioquímicos y un desbalance hormonal que repercute en los sistemas endocrino e inmune. Ciertamente este proceso nos permite entender y apreciar la naturaleza multidireccional de las interacciones entre los estresores, el cerebro y los sistemas endocrino e inmune, como plantearon *Sapolsky*, *Romero* y *Munck*, en su estudio sobre la influencia de los glucocorticoides en la respuesta ante el estrés.[9]

Se ha demostrado que el estrés crónico y la activación de las vías proinflamatorias se acompañan de resistencia de los receptores a los glucocorticoides, por ejemplo, en un estudio de monocitos de sangre periférica de los cuidadores de pacientes con tumor cerebral maligno, se evidenció que, el estrés producía resistencia funcional a los glucocorticoides, al liberar la activación de las vías de control proinflamatorio de la transcripción. En otro estudio, la exposición recurrente a los estímulos estresantes aumentó significativamente la expresión del ARN mensajero y los niveles de proteínas plasmáticas de la IL-1β. Por último, los ratones que carecían del receptor IL-1β exhibieron hipertrofia suprarrenal y elevación de los niveles séricos de corticosterona como reacción al estrés, también, se ha reportado repetidamente que la concentración de la hormona cortisol se encuentra elevada en las personas deprimidas. De hecho, la falta de inhibición de la hormona liberadora de corticotropina de las neuronas parvocelulares en el núcleo paraventricular del hipotálamo, es la causa inmediata de las elevaciones de cortisol. Una vez activado, el hipocampo se comunica con el núcleo paraventricular del hipotálamo mediante conexiones en el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST) (por sus siglas en inglés), e inhibe la liberación de corticotropina. El BNST es probablemente un núcleo crucial en la regulación de la liberación de corticotropina en situaciones de estrés crónico.[1,7,9]

El avance científico en el campo de la PNIE ha facilitado un nuevo entendimiento acerca de la importancia del ambiente social y estilos de vida como factores mediadores del impacto negativo en la salud física y mental del individuo. Está claramente establecido que este impacto negativo propicia el desarrollo de un significativo número de enfermedades de carácter sistémico como, por ejemplo: la inflamación crónica, la artritis reumatoide, la fibromialgia, la fatiga de las glándulas suprarrenales, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, asma, cáncer, depresión y otras enfermedades inmunosupresoras. El deterioro de la salud es el resultado del proceso permanente de comunicación multidireccional mediante el cerebro, el estrés percibido, el sistema nervioso autónomo, el sistema endocrino y el sistema inmune. Este nuevo punto de vista acerca del estrés le otorga una mayor importancia al ambiente social y a los estilos de vida adquiridos por el individuo, como también nos exige otorgar prioridad, al estudio de la cronicidad en la experiencia del estrés.[1,5]

La psico-neuro-inmuno-endocrinología (PNIE) estudia la relación de los mecanismos regulatorios y de control del organismo. La conexión entre ellos se establece mediante diversos tipos de señalización molecular, por los neurotransmisores y neuromediadores, las interleucinas, citocinas y las hormonas; todos son sistemas de control porque ejercen sus efectos en múltiples órganos y sistemas y están estrechamente relacionados entre sí. El sistema inmunológico es uno de los principales mecanismos de adaptación y defensa del organismo frente a las agresiones del ambiente y de ese modo proporciona una barrera ante la infección y otras amenazas potenciales para el cuerpo conocidas como antígeno. Uno de los contextos que relacionan la esfera psicológica y la biología de los pacientes mediante interacciones socio-psico-neuro-endocrinas es sin duda el climaterio. En esta etapa la conjugación de los factores biológicos desencadenados por el declinar de la función ovárica en conjugación con la valoración individual de la paciente y la

influencia de factores sociales incrementa la vulnerabilidad a la depresión.[10,11]

Las modificaciones en la modulación de los sistemas inmunes, así como las anormalidades y cambios en las cascadas de inflamación documentados en las diferentes patologías médicas crónicas como el cáncer, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el sida, la esclerosis múltiple, la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad cerebrovascular, las enfermedades neurodegenerativas, etc. han llevado a los investigadores del estrés a pensar que la repercusión de las alteraciones en tales sistemas y su comprensión podrían dar pautas más sólidas y estables para entender la fisiopatología, curso y respuesta al tratamiento de pacientes sometidos a estrés.[9]

Los cambios, así sean mínimos, son muy significativos en la presencia de estrés simple asociado con comorbilidades médicas y psiquiátricas de base que, combinadas, llevan a desencadenar cambios biológicos crónicos asociados con estrés, en la gran mayoría de los casos irreversibles y poco recuperables, incluso, cuando se utilizan las intervenciones con mejores pruebas en estudios de buena calidad. Los cambios en la expresión de citocinas se han asociado con modificaciones de los estados emocionales y psicológicos de los individuos con padecimientos crónicos.[9]

La mayoría de estudios provienen de investigaciones en la población enferma con cáncer y VIH-sida, que han documentado alteraciones en la expresión y porcentajes de interleucina dos, cuatro, seis, diez, factor de necrosis tumoral, en la medición de la velocidad de sedimentación globular (VSG), con cambios en la expresión de la inmunidad celular, cargas virales y conteo de la proporción de linfocitos CD4 - CD8.[9] Todos estos resultados han llevado a proponer el estrés como factor determinante en la progresión de las enfermedades médicas crónicas citadas.

Muchos de estos cuadros crónicos cursan con el conocido *sickness syndrome*, propuesto por algunos investigadores como el equivalente en pacientes médicos del estrés postraumático de la población sometida a trauma y desastres naturales. Muchos de los tratamientos antineoplásicos, inmunosupresores, quimioterapéuticos y de radioterapia producen, también, cuadros sindromáticos similares a los producidos por estrés. El ejemplo clásico se ha dado en aquellos pacientes que reciben interferón *gamma*, que produce cuadros de efectos secundarios compatibles con estrés crónico.[9,10] Por otra parte, se ha demostrado que hormonas como la oxitocina pueden guardar relación con la aparición de padecimientos como la esquizofrenia y trastornos del espectro autista, fundamentalmente, por la acción de esta hormona en habilidades de comunicación social como la empatía, el reconocimiento de emociones y la percepción social.[10]

En la práctica médica es posible encontrar múltiples ejemplos de cómo operan las interrelaciones entre los tres sistemas y cómo puede trascender a la esfera psicológica y conductual de los pacientes. Estas evidencias clínicas validan la idea del ser humano como un ser biopsicosocial, en el que la armonía del cuerpo y la mente resulta elemento clave para la salud. Se ha demostrado que el empleo de antisicóticos como el haloperidol inducen la depresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con la consiguiente disminución de cortisol, unido a una disminución paradójica de los niveles de IL-6. Este efecto farmacológico en el eje endocrino está justificado por el bloqueo de los receptores D2 de dopamina, que, también, está representado en el hipotálamo y afecta la producción de hormonas estimulantes. El mecanismo por el cual decrecen los niveles de IL-6 no está completamente esclarecido, no obstante, está demostrado que los pacientes esquizofrénicos con altos niveles de IL-6 en el primer episodio psicótico presentan mala respuesta al tratamiento.[2,9,10]

Otro ejemplo ilustra la clara conexión entre la psiquis y el sistema endocrino. En este caso el mediador de esta conexión es el cerebro, en el que mediante la actividad consciente de la corteza cerebral se logra modificar la naturaleza de los neurotransmisores del sistema límbico, encargados de las emociones y de esta manera se modula la actividad hipotalámica que se traduce en una reducción de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. *Subnis*, en su investigación publicada: *Psychosocial Therapies for Patients With Cancer: A Current Review of Interventions using Psychoneuroimmunology Based Outcome Measures. Integrative Cancer Therapies*, realizó un meta-análisis de artículos publicados entre los años 2001 y 2012 sobre psico-neuro-inmuno-endocrinos y mostró la existencia de asociación entre los parámetros inmunitarios y la intervención terapéutica

psicológica aplicada a los pacientes con cáncer. Uno de los principales aportes de este estudio es que se valida la utilidad de las intervenciones psicológicas en el cáncer, basadas en las evidencias aportadas en esos años,[7,8,10] también, se puede ver que la vinculación entre el sistema inmune y el endocrino se hace evidente en la diferencia de la intensidad de la respuesta inmune *ex vivo* en cultivos de linfocitos humanos estimulados con LPS en distintos momentos después de realizar ejercicio físico. Esta respuesta fue medida mediante un microarreglo genético donde se analizó la expresión de 40 genes involucrados en la activación leucocitaria. En el caso de las mujeres en fase lútea del ciclo menstrual donde los niveles de progesterona son elevados, mostraron una respuesta inmune más intensa que las pacientes en fase folicular y en los hombres.[10,12]

Estos hallazgos muestran que existen conexiones entre el sistema inmune, el nervioso y el endocrino, así como, un fármaco con acción en el sistema nervioso central puede afectar la función inmunológica y endocrina. Los factores psicológicos, también, pueden influir en la respuesta inmune debido a que la psiquis tiene como base funcional el cerebro y los neurotransmisores que median su funcionamiento. Por ejemplo, el estrés crónico se relaciona con la aparición de enfermedades coronarias y el proceso de ateroesclerosis. *Kim* y cols. en su artículo: *Psychological factors and DNA methylation of genes related to immune/inflammatory system markers: the VA Normative Aging Study*, publicado en: BMJ Open, apreciaron que era evidente en adultos mayores, que los factores psicológicos se relacionaran positiva o negativamente con procesos de metilación del ADN en genes relacionados con el proceso inflamatorio relacionado con la ateroesclerosis. De esta manera se demuestra cómo los factores psicológicos pueden interrelacionarse con la expresión del material genético y afectar el fenotipo del paciente.[9,12]

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. Otro autor realizó una estrategia de lucha contra el estrés en pacientes con melanoma no metastásico. El autor demostró que la intervención terapéutica produjo un incremento en el conteo de células CD3+; CD4+; CD19+ y CD45+ respecto a los valores basales. Estos hallazgos muestran la clara relación entre la esfera psicológica y el sistema inmune, además demuestra cómo a través de la intervención psicológica se pueden modificar las poblaciones leucocitarias, presuntamente por medio de la activación del sistema nervioso autónomo.[9,10]

Aquí se demuestra una vez más el claro vínculo existente entre el sistema inmune y el sistema endocrino. En sentido contrario, el sistema inmune puede influir en el control de la glucemia por el páncreas exocrino. Se ha demostrado que la interleucina 1 (IL-1) es capaz de inducir hipoglicemia por aumento del consumo de glucosa, efecto más apreciable en la región próxima al sitio de producción de esta citosina. Experimentos en animales mostraron cómo el tratamiento con IL-1 puede alterar el funcionamiento del centro que controla la glucemia, con incremento de la actividad serotoninérgica en el hipotálamo. La relación entre los tres sistemas transciende a procesos fisiológicos como el sueño. Existen evidencias publicadas que apoyan el fuerte papel regulador que ejerce el sueño y el ritmo circadiano sobre el sistema inmune. Este efecto no solo es mediado por la comunicación entre los tres sistemas por los neurotransmisores, hormonas y citocinas, sino por la inervación directa del sistema inmune por las fibras nerviosas autónomas.[12]

Otro ejemplo, además, de esta vinculación es referido por *Nexar* y Calderón, que demostraron con evidencia clínica suficiente, cómo la acetilcolina y las descargas simpáticas pueden influir sobre la producción de especies reactivas del oxígeno en neutrófilos. En su artículo se describió la existencia de receptores específicos para elementos de secreción endocrina en los efectores de la respuesta inmune. Lo que demuestra dicha interrelación.[13]

Otros estudios muestran cómo la falta de sueño repercute de forma diferente entre adultos jóvenes y adultos mayores. En los primeros predomina el aumento de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF-α) sin embargo, en el anciano la privación de sueño incrementa la susceptibilidad a infecciones. Las bases de ambos fenómenos se sustentan en alteraciones en la señalización por los receptores tipo Toll-4, los cuales responden de manera diferente a la

privación de sueño en personas jóvenes y ancianas. Estos hallazgos pudieran ser la explicación de afecciones como la fibromialgia reumática, enfermedades asociadas a dolor crónico, ansiedad, depresión y otras manifestaciones de la esfera psicoafectiva. A pesar de no conocerse del todo su etiología, aparentemente, se deben a desórdenes psico-neuro-endocrinos asociados a trastornos del sueño. Pudiera jugar un papel importante en la génesis del dolor crónico propio de este trastorno el aumento de citocinas pro-inflamatorias producidas en respuesta al sueño de mala calidad.[12,13]

Los descubrimientos más recientes de la PNIE apuntan a la existencia de un vínculo entre la microbiota y la salud mental del individuo. La microbiota intestinal de niños nacidos por vía transpelviana es dominada por los lactobacilos, bifidobacterias y bacteroides, mientras que, en los niños nacidos por cesárea, la microbiota es dominada por estafilococos, corynebacterias y porpionibacterias,[13] sin embargo, la dieta y el uso de antibióticos puede modificar esta microbiota. Se ha demostrado que la microbiota puede influenciar el desarrollo neurocognitivo del niño a través de las interacciones establecidas entre el sistema inmune, nervioso y endocrino. La explicación de este hecho parte de la acción que tiene la microbiota en el estado de activación del sistema inmune, la producción de factores como citocinas y quimiocinas pueden actuar sobre las neuroglias al promover el crecimiento axonal y dendrítico lo que favorece la interconexión neuronal y las sinapsis. Alteraciones del microbioma aumentan la vulnerabilidad a trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia, sobre todo, cuando estas alteraciones ocurren en el primer año de vida y en la adolescencia. La microbiota en el primer año de vida puede influir en el estado de ánimo y la sociabilidad del niño, además, puede ser causa por ansiedad, insomnio y depresión. Los mecanismos que explican esta interrelación se basan en el balance entre el estado inflamatorio y anti-inflamatorio generado por las bacterias. El uso de probiótico se ha empleado como alternativas terapéuticas en trastornos psicológicos y psiquiátricos, sin embargo, se requiere de más evidencia que sustente su utilidad clínica.[10,12]

Los anteriores elementos y datos han sido investigados a profundidad por los autores del presente trabajo para mostrar la utilidad de PNEI como una rama que explica varios eventos fisiológicos del día a día como son el estrés y que resultan más explicables a niveles más detallado por la PNEI.

CONCLUSIONES

La interacción existente entre la fisiología del estrés y los diferentes sistemas del organismo es evidente. Disciplinas como la psico-neuro-inmuno-endocrinología muestran gran número de estudios que avalan esa afirmación y hacen de esta rama de la medicina una ciencia multidisciplinaria e integral. Queda demostrado, por tanto, el papel esencial del sistema nervioso y del resto de los sistemas involucrados en la fisiología del estrés para su regulación. Regulación en la cual participan hormonas, factores estimuladores e inhibidores de estas sustancias, los principales efectores de la respuesta inmune y los aspectos psicológicos individuales de cada ser humano. Constituye, esta integración, una respuesta puramente protectora y adaptativa ante agentes estresantes de diversa naturaleza. La psico-neuro-inmuno-endocrinología como ciencia nos muestra cómo se relacionan estos sistemas, tanto en su integración, como para una adecuada respuesta al estrés agudo, que es de naturaleza protectora y adaptativa, como en una afectación de conjunto sobre el organismo, que es la respuesta al estrés crónico y produce un desbalance bioquímico que da como resultado, alteraciones inmunosupresoras que conducen al desarrollo de enfermedades inflamatorias, fatiga causada por el agotamiento de las glándulas suprarrenales, enfermedades metabólicas que incluyen: obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Los sistemas nervioso, endocrino e inmune se comunican por medio de rutas múltiples de tipo anatómico, hormonal y neuropéptico. Bajo condiciones normales, las interacciones entre estos sistemas conducen al mantenimiento del balance homeostático del organismo y como resultado, a una buena salud.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Roles de autoría:

1. Conceptualización: Pablo Felipe Avilleira Torres,

Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal.

2. Curación de datos: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal.

3. Análisis formal: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal.

4. Adquisición de fondos: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal.

5. Investigación: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal.

6. Metodología: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal.

7. Administración del proyecto: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez.

8. Recursos: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez.

9. Software: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez.

10. Supervisión: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez

11. Validación: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez

12. Visualización: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez

13. Redacción del borrador original: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez

14. Redacción revisión y edición: Pablo Felipe Avilleira Torres, Melissa Maura Agüero Mayor, Milagros Lisset León Regal, Jacqueline Zamora Galindo, Cynthia Olivia Morales Pérez

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gálvez JF. Trastornos por estrés y sus repercusiones neuro-psico-endocrinológicas. Rev Colom Psiq[Internet]. 2005[citado 15/5/23];34(1):[aprox. 15p.]. Disponible en: https://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502005000100006&lng=en.

2. Jafferany M, Franca K. Psychodermatology: Basics Concepts. Acta Derm Venereol. 2020;96(217):35-7.

3. Kennedy S. Psychosocial Stress, Health, and the Hippocampus. J Undergrad Neurosci Educ. 2021;15(1):R12-3.

4. Álvaro L. El cerebro social: bases neurobiológicas de interés clínico. Rev Neurol[Internet]. 2020[citado 16/5/23];61(10):[aprox. 12p.]. Disponible en: https://article.imrpress.com/journal/RN/61/10/10.33588/rn.6110.2015238/pdf/05c457c3579cc5e044a65a24165310e4.pdf.

5. Herrera D, Coria G, Muñoz D, Aranda A, Graillet O, Rojas F, et al. Impacto del estrés psicosocial en la salud. Rev Neurobiol[Internet]. 2017[citado 17/5/23];17(5):[aprox. 19p.]. Disponible en: https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2017/17/Herrera/HTML.html.

6. Desmond A. Charles Darwin. British naturalist[Internet]. Londres:Encyclopaedia Británica;2018[citado 16/5/23]. Disponible en: https://www.britannica.com/science/scientific-theory.

7. Lemos M, Calle G, Roldán T, Orejuela JJ, Valencia M, Calderón JP. Factores psicosociales asociados al estrés en profesores universitarios colombianos. Divers Perspec Psicol[Internet]. 2019[citado 17/5/23];13(1):[aprox. 18p.]. Disponible en: https://revistas.usantotomas.edu.co/index.php/diversitas/article/view/4083/pdf.

8. Herman JP, McKlveen J, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. Compr Physiol. 2016;6(2):603-21.

9. Oro P, Esquerda M, Viñas J, Yuguero O, Pifarre J. Síntomas psicopatológicos, estrés y burnout en estudiantes de medicina. Educ Med[Internet]. 2019[citado 21/5/23];20(S1):[aprox. 12p.]. Disponible en: https://repositori.udl.cat/server/api/core/bitstreams/c15e937f-69f1-4a79-8f69-ce1404eb61d2/content.

10. Slavich G. Life Stress and Health: A Review of Conceptual Issues and Recent Findings. Teach Psychol. 2018;43(4):346-55.

11. Cabrera Y, Alonso A, López E, López E. ¿Nos enferman las preocupaciones? Una respuesta desde la Psico-neuro-inmuno-endocrinología. Medisur[Internet]. 2019[citado 15/5/23];15(6):[aprox. 18p.]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/pdf/ms/v15n6/ms13615.pdf.

12. Ramírez LA, Pérez EA, García F, Salgado H, Atzori M, Pineda JC. Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Biomédica[Internet]. 2018[citado 21/5/23];38(3):[aprox. 14p.]. Disponible en: https://www.scielo.org.co/pdf/bio/v38n3/0120-4157-bio-38-03-00437.pdf.

13. Nexar J, Calderón AE. Influencia adrenérgica y colinérgica sobre la producción de especies reactivas de oxígeno en neutrófilos humanos. Rev Peru Med Exp[Internet]. 2019[citado 21/5/23];36(1):[aprox. 22p.]. Disponible en: https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/4026/3214.