



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**

Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

# **CEREBRO E INMUNIDAD.**

## **Efectos y consecuencias del estrés crónico en el sistema inmunitario.**

**Alumno: Asma Asouahel Sbihi**

**Tutor/a: Ángeles Agüero Zapata**

**Dpto.: Psicología**

*Junio, 2020*

# INDICE

RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
EL SISTEMA INMUNITARIO. Funciones y mecanismos.....	6
EL ESTRÉS. BASES BIOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS .....	9
El Sistema Nervioso Autónomo .....	10
El eje Hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HPA).....	10
COMUNICACIÓN ENTRE EL SISTEMA INMUNE (SI), EL SISTEMA NERVIOSO (SN) Y EL SISTEMA ENDOCRINO (SE) .....	11
Estudios recientes de los efectos del estrés en el SI. ....	15
Estudios con animales .....	15
Estudios con humanos .....	18
CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA INFLUENCIA DEL ESTRÉS EN EL SISTEMA INMUNE .....	20
Afecciones medicas .....	20
Trastornos psicológicos .....	21
Depresión.....	22
Esquizofrenia .....	24
Estrés post-traumático( TEPT) .....	24
CONCLUSIONES.....	26
Referencias .....	28

## RESUMEN

Esta revisión bibliográfica supone una razón más para olvidar la idea de que el sistema inmunitario trabaja de manera autónoma. Los efectos crónicos del estrés psicológicos están íntimamente relacionados con reacciones inmunitarias que son perjudiciales para la salud. En la respuesta al estrés intervienen sistemas como el Sistema Nervioso, el Sistema Inmunitario y el Sistema Endocrino y todos estarían interviniendo en las consecuencias patofisiológicas que se dan ante un estrés crónico. Numerosos estudios hasta la fecha han investigado esta asociación y se han encontrado relevantes conclusiones. Existe una inmunosupresión periférica ante la exposición de un estrés prolongado y un aumento de citoquinas proinflamatorias a nivel neurológico que está implicado en el desarrollo y progreso de enfermedades y trastornos mentales como la depresión, la esquizofrenia o el estrés postraumático.

**PALABRAS CLAVE:** estrés crónico, sistema inmunitario, citoquinas, psiconeuroinmunología, neuroinmunidad,

## ABSTRACT

This review is just another reason to forget the idea that the immune system works autonomously. The chronic effects of psychological stress are closely related to immune reactions that are detrimental to health. Systems such as the Nervous System, the Immune System and the Endocrine System are all involved in the response to stress, and all of them are involved in the pathophysiological consequences of chronic stress. Numerous studies have investigated this association and have found relevant conclusions. There is a peripheral immunosuppression when exposed to prolonged stress and an increase of pro-inflammatory cytokines at the neurological level that is involved in the development and progression of diseases and mental disorders such as depression, schizophrenia or post-traumatic stress.

**KEY WORDS:** chronic stress, immune system, cytokines, psychoneuroimmunology, neuroimmunity, inflammation.

## INTRODUCCIÓN.

El propósito de esta revisión bibliográfica es el de conocer la influencia que tiene el estrés psicológico crónico en el sistema inmunitario. Se pretende reflejar investigaciones científicas sobre el estrés y la respuesta de adaptación inmunitaria en humanos y animales, qué provoca esta respuesta y cómo interaccionan los sistemas implicados en ella.

Se recogerán estudios recientes realizados por autores desde el año 2008 hasta el 2020. Algunos estudios han sido seleccionados con el objetivo de conocer las bases biológicas de los mecanismos y sistemas mencionados para lograr un mejor entendimiento de la revisión en su totalidad. Como es el caso de los mecanismos y funciones del Sistema Inmunitario y las bases biológicas del Estrés.

Es sorprendente el gran avance que estamos viviendo en el área de la investigación de la Salud. Entre otras mejoras, nos permite otorgar la debida importancia a los factores psicosociales y su influencia en el bienestar de las personas. Esto se ha logrado en parte, gracias a la Psiconeuroinmunología, disciplina que estudia la relación entre los procesos psicológicos, neurológicos, inmunitarios y endocrinos. Desde los primeros estudios en los años 80 como el del paradigma de la inmunopresion condicionada hasta la actualidad relacionando el estrés social con mayor probabilidad de infecciones, una gran cantidad de estudios nos han hablado de la relación entre el Sistema Nervioso y el Sistema inmunitario.

El nexo de la comunicación entre los sistemas implicados en la respuesta al estrés es el eje Hipotalámico-Hipofisiario-Adrenal (HPA) encargado de arrojar consecuencias neuroendocrinas ante situaciones de estrés como la liberación de glucocorticoides. Cuando esta respuesta se da esta respuesta de forma repetida, puede disminuir la función inmunológica a nivel periférico y aumentar la inflamación a nivel cerebral, siendo las citoquinas responsables de esta respuesta, ambas consecuencias tienen efectos nocivos para la salud.

Los estudios en animales han permitido estos avances de forma mucho más rápida. Los efectos del estrés crónico en peces pueden verse reflejados en humanos, así como los estudios realizados con mamíferos sobre rasgos de personalidad y la susceptibilidad de sufrir estrés. El microbiota humano parece íntimamente relacionado con el sistema inmunitario y por lo tanto en su capacidad para influir en el eje HPA.

También se pretende conocer de forma general, las consecuencias de esta reacción neuroinmunológica ante el estrés en la aparición, progresión o predisponibilidad a diferentes enfermedades que son la principal causa de muerte, como el cáncer o la diabetes.

Por último, en esta revisión, se recogen aspectos relacionados con el estrés crónico y la neuroinflamación, así como las repercusiones en pacientes con depresión, esquizofrenia o estrés postraumático. En pacientes con trastornos mentales graves se ha descrito un aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica y esto supone que agentes pro/anti inflamatorios puedan entrar o escapar del cerebro en situaciones neuropatológicas

## **EL SISTEMA INMUNITARIO. Funciones y mecanismos.**

La reparación de lesiones y la defensa del organismo contra los patógenos es la principal función que realiza el Sistema Inmunitario (Tsyglakova, et al., 2019). Esta defensa la realizan los leucocitos reaccionando a agentes extraños que puedan ser dañinos para el organismo. Los principales leucocitos son los linfocitos y los macrófagos y sus reacciones son principalmente beneficiosas para nuestra salud, aunque en algunos casos, tienen efectos nocivos para la salud al participar en el desarrollo de alergias o de enfermedades autoinmunitarias (Fernandez-Tresguerres, 2013).

Antes de explicar los mecanismos de defensa, es necesario saber que la sangre es un vehículo que transporta los elementos necesarios para mantener la función del organismo. Las hormonas y las citoquinas son las encargadas de formar a las células sanguíneas. En este documento, las citoquinas<sup>1</sup> tienen un papel muy relevante. Las familias de citoquinas pueden ser de dos tipos. En primer lugar, Los Factores Estimulantes de Colonias (CFS) y las Interleuquinas (IL).

Ahora bien, podemos agrupar los mecanismos de defensa en dos grupos. La inmunidad inespecífica o innata, encargada de dar una respuesta inmediata ante patógenos y la inmunidad específica, implicada en la activación de linfocitos concretos contra el agente patógeno específico.

### **- Inmunidad inespecífica o innata.**

Existen mecanismos que intervienen en esta defensa del organismo.

En ellos, nos encontramos con las barreras externas, en concreto la piel y las mucosas. Estas barreras externas se encuentran expuestas al ambiente y son las encargadas de protegernos contra las infecciones. En el momento en el que se superan, es decir, ocurre alguna lesión en la piel o mucosas, se ponen en marcha otros mecanismos inespecíficos.

---

<sup>1</sup> Citoquinas: son glucoproteínas encargadas de regular la función de células que las producen sobre otros tipos celulares como los leucocitos y macrófagos, y son capaces de regular el mecanismo de la inflamación (pro y anti inflamatoria).

Por otro lado, las células fagocíticas. Estas células son los granulocitos y los macrófagos y su función es la de mediante el proceso de fagocitosis<sup>2</sup>, ingerir microbios o agentes dañinos. Los macrófagos tienen mayor capacidad fagocítica, después los neutrófilos y los eosinófilos. Intervienen en reacciones inflamatorias y en la inmunidad específica al fagotizar complejos antígenos-anticuerpos. Los macrófagos, son células que actúan como presentadoras de los antígenos a los linfocitos T.

Las Células asesinas (células NK), también se encuentran en este grupo de mecanismo. Son linfocitos que no descienden de células madre linfoides como los linfocitos T y B. Las encontramos en el bazo, los ganglios linfáticos y la sangre. Sin la necesidad de un mecanismo de defensa específico, las células NK pueden lisar<sup>3</sup> células tumorales sin requerir una sensibilización previa de estas, aunque es más efectivo cuando tienen la ayuda de ciertas citoquinas. Por ejemplo, gracias a algunas citoquinas, las células NK son capaces de activar a macrófagos y controlar infecciones.

La inflamación es la encargada de desencadenar una defensa ante una lesión que haya sufrido un tejido, ya sea por infección o por un traumatismo. En estas situaciones, se actúa inmediatamente evitando que las sustancias dañinas se extiendan sobre tejidos que se encuentren cerca. Las sustancias que intervienen en este proceso son: la histamina, responsable de la vasodilatación y aumento de permeabilidad capilar; las interleuquinas, liberadas por fagocitos cuando se unen a patógenos. La Interleuquina-1 (IL-1) facilita la producción de proteínas como la proteína C reactiva, importante en el proceso de fagocitosis de sustancias invasoras. Y por último, las quininas, encontradas en los neutrófilos, están encargadas fundamentalmente de la vasodilatación.

En la sangre nos encontramos con proteínas antimicrobianas encargadas de parar el crecimiento bacteriano. Por ejemplo, la transferrina, el sistema de complemento y los interferones. Cuando las células se infectan por algún virus, estos pretenden adueñarse de la maquinaria metabólica propia de las células y cuando esto ocurre, las células secretan unas proteínas para proteger a las células de alrededor que todavía están sanas, estas proteínas son conocidas como Interferones (IFN). Además de tener funciones antivirales, son capaces de aumentar la capacidad fagocitaria. Hay varios tipos, los IFN alfa, beta y gamma. El IFN-alfa son producidos por leucocitos, IFN-beta son producidos por células

---

<sup>2</sup> Fagocitosis: proceso por el cual las células son capaces de captar microorganismos y restos celulares y eliminarlos introduciéndolos en su interior.

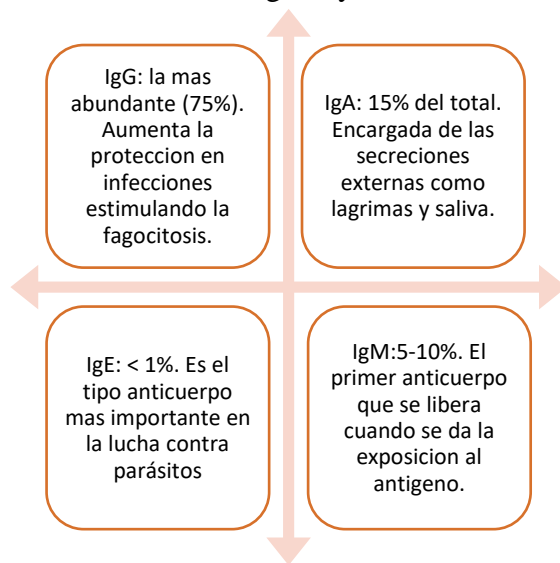
<sup>3</sup> El proceso de lisis consiste en romper la membrana de células o bacterias.

ajenas al Sistema Inmune y las proteínas IFN-gamma son producidas por los linfocitos T (Fernandez Tresguerres, 2009). En relación a los Linfocitos T, se encuentran el subgrupo Linfocitos Th que a su vez podemos dividir en Th1, encargados de secretar IL-2, Interferon G y TNF<sup>4</sup> y Th2, que producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 (Rivero Burón, Piqueras Rodríguez, García López, & Oblitas Guadalupe, 2008).

Por último, dentro de la inmunidad inespecífica o innata, tenemos la fiebre. Es el aumento de temperatura corporal con el fin de conseguir rapidez en el metabolismo corporal y en las reacciones de defensa. La Interleuquina-1 y el TNF<sup>5</sup> (son los encargados de inducir la fiebre actuando sobre el hipotálamo).

- **Inmunidad adquirida o específica.**

En este caso, como afirma Fernandez-Tresguerres (2013), la inmunidad específica ocurre cuando las reacciones inmunitarias se ponen en marcha en el momento en el que la interacción con un antígeno y las células del SI (linfocitos y macrófagos) da pie a una



respuesta específica para dicho antígeno. Las respuestas pueden ser humoral y celular. En el primer caso, son los anticuerpos o Inmunoglobulinas (Ig) procedentes de Linfocitos B. Estas pueden ser de varios tipos como figura en la ilustración 1.

*Ilustración 1. Tipos principales de Anticuerpos o Inmunoglobulinas. Elaboración propia, referencia: (Fernandez-Tresguerres, 2013).*

En el segundo caso, la respuesta celular, la ejercen los linfocitos T, eficaces en momentos en los que agentes patógenos han infectado a las células.

<sup>4</sup> TNF: Factores de necrosis tumoral. Son citoquinas que actúan inhibiendo la formación de células sanguíneas.



Este tipo de respuesta inmunitaria genera una memoria inmunológica que supone una respuesta primaria (a los 3 días de la presencia del antígeno) y una respuesta secundaria, que actúa mucho más rápido y prolongada donde actúan los anticuerpos Inmunoglobulina IgG que tardan más en formarse cuando ocurre una infección o vacunación (Fernandez Tresguerres, 2009)

### *Células inmunes en el Sistema Nervioso Central*

La microglía es la principal célula de defensa inmunológica activa en el cerebro. Estas células gliales son macrófagos residentes en el tejido que colonizan el cerebro en desarrollo y que quedan atrapadas después de formarse la barrera hematoencefálica. Muestran cambios morfológicos sensibles al estrés y muestran gran actividad en zonas del hipocampo, corteza prefrontal y la amígdala. Cuando se produce un estrés repetido se induce una respuesta inflamatoria perjudicial impulsada por la microglía y/o los monocitos infiltrados en el cerebro.

Los Astrocitos son células gliales que responden activamente a las señales inflamatorias. También participa en el reclutamiento de monocitos periféricos a través del ligando quimiocinico 2 (CCL2), esto permite la entrada de monocitos inflamatorios al cerebro. (Ménard, Pfau, Hodes, & Russo, 2017).

De esta forma, la comunicación entre los componentes del sistema inmunitario tiene lugar mediante el contacto intercelular, de forma que las citoquinas pueden modular el sistema neuroendocrino alterando hormonas y neurotransmisores al contar con receptores en las neuronas, células gliales y neuroendocrinas. (Redolar, 2015). Las citoquinas pueden clasificarse como proinflamatoria (cuando la microglía promueve un tipo de inflamación que puede ser perjudicial para los tejidos, dirigida contra los antígenos intracelulares) o antiinflamatoria (cuando la astrogliia regula la inmunidad humoral dirigida contra antígenos extracelulares) (Soria, et al., 2018).

Tanto la microglía como los astrocitos participan en las consecuencias del estrés crónico afectando a la sensibilidad y al reclutamiento de células periféricas (Ménard, Pfau, Hodes, & Russo, 2017)

## **EL ESTRÉS. BASES BIOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS**

Cuando se da un desafío endógeno o exógeno que se percibe como desagradable, se da una respuesta de estrés. Una sorpresa desafortunada, una pérdida del ser querido, el duelo, el tener que enfrentarse a un depredador o una demanda psicosocial, son ejemplos que inician esta respuesta. El estrés puede ser agudo o crónico, que ocurra una sola vez o más bien de forma repetitiva, además de su capacidad de ser imprevisible e incontrolable, leve o grave (Lucassen, et al., 2014). De cualquier forma, el estrés tiene una función adaptativa en el organismo en la que el Sistema Nervioso Central (SNC) ayuda a regular nuestro equilibrio interno ante situaciones y estímulos externos que puedan desequilibrarlo. Esta respuesta adaptativa nos facilita la movilización de recursos a corto y a largo plazo (Redolar-Ripoll, 2011). El término que mejor lo describe es el de “homeostasis”, introducido por Walter Bradford Cannon en 1929. Entre otros, el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y el eje endocrino están principalmente involucrados en esta función de equilibrio. El SNA une la respuesta de los órganos internos, las glándulas y la musculatura. En este sistema, existen neuronas que traen la información hacia el SNC (aférente) así como neuronas que envían proyecciones de salida (eferentes). La clásica respuesta fisiológica que garantiza un suceso estresante incluye la activación del SNA y el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (Redolar, 2015).

### *El Sistema Nervioso Autónomo*

La secreción de noradrenalina aumenta gracias a la rama simpática del SNA y estimula la medula de la glándula suprarrenal que acaba segregando adrenalina. Esto garantiza la energía necesaria para poder afrontar el momento estresante. Cuando se mantiene en el tiempo esta respuesta de activación se generan múltiples efectos fisiológicos como, por ejemplo: aumenta la fuerza y el latido cardíaco, el bazo se contrae, aumenta la capacidad respiratoria y dilatación de los bronquios, se inhibe la segregación de insulina y en el páncreas, se estimula la secreción de glucagón, entre otros.

### *El eje Hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HPA)*

La activación del eje Hipotalámico-pituitario-adrenal ante una respuesta de estrés arroja consecuencias neuroendocrinas. De esta forma, estimula la producción de la hormona liberadora de corticotropina o factor liberador de corticotropina (CRH) y de Arginina vasopresina (AVP), estas hormonas las reconoce la hipófisis anterior y provoca

la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que a su vez estimula la creación y liberación de glucocorticoides (GC). Estas últimas hormonas tienen un papel fundamental en los mecanismos relacionados con los efectos del estrés en el comportamiento y en el cerebro ya que tienen la capacidad de entrar en el cerebro y células uniéndose a dos tipos de receptores corticosteroides: el mineralocorticoide (MR) y el receptor de glucocorticoides (G). La amígdala potencia activa el eje HPA potenciando la respuesta endocrina ante el estrés y la glándula suprarrenal, el hipotálamo y otras regiones como el hipocampo y la corteza prefrontal permiten volver al punto homeostático a través de una retroalimentación que permita la inhibición del eje. En estas regiones se encuentran los receptores de glucocorticoides lo que les permite en parte regular la liberación de las hormonas del estrés como CRH y ACTH.

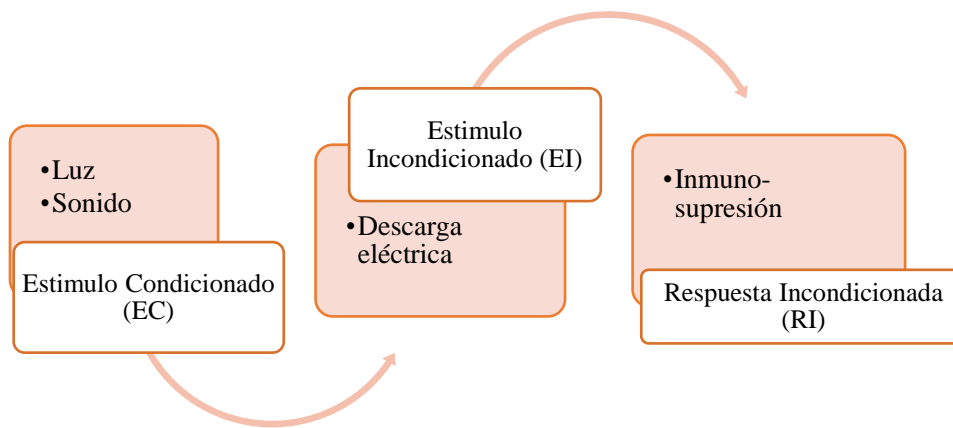
El autor Redolar (2015) afirma que una secreción de glucocorticoides prolongada provoca una serie de consecuencias como la alteración en el sistema inmunitario haciendo que disminuya su respuesta, por ejemplo, se inhiban los procesos de inflamación ante una lesión, se disminuya la resistencia ante una infección, se suprima la secreción de hormonas sexuales o se altere el crecimiento corporal, entre otras consecuencias. Las citoquinas inflamatorias tienen un papel fundamental cuando se da una respuesta al estrés pues no son exclusivas del SI, pueden ser secretadas también en el Sistema Endocrino. En general, al tener receptores en el sistema nervioso y endocrino, pueden alterar las hormonas y neurotransmisores implicados. Esta asociación se irá viendo a lo largo del documento.

## **COMUNICACIÓN ENTRE EL SISTEMA INMUNE (SI), EL SISTEMA NERVIOSO (SN) Y EL SISTEMA ENDOCRINO (SE)**

El sistema inmunitario y el estado de ánimo están muy unidos, pero es una relación dada a conocer recientemente, a pesar de que en el siglo V a. C., Hipócrates ya hablaba de una relación de personalidades melancólicas y el cáncer. O Galeno, que nos decía que las mujeres melancólicas eran más vulnerables al cáncer (a diferencia de las que tenían un temperamento sanguíneo). Digo que es reciente porque no es hasta el siglo XX y

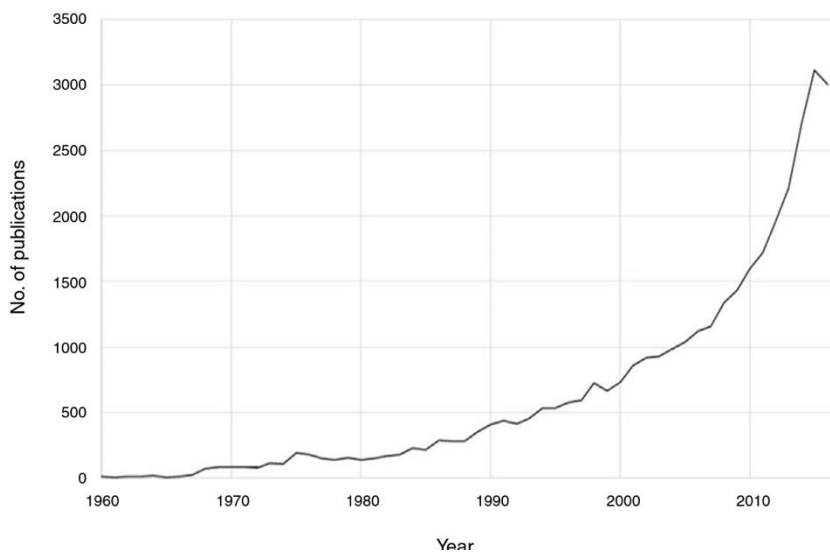
concretamente, en los años 30, cuando Hans Selye, después de experimentar con ratas y por pura serendipia, definió el estrés como la suma de alteraciones fisiológicas que había estudiado con ratas tras haberlas expuesto a ejercicio físico estricto y observó que se trataba de la coactivación del Sistema Adreno Medular y del Eje HPA (Hipotálamo Pituitario Adrenal). Luego amplió la idea e incluyó la importancia de este mecanismo adaptativo para garantizar la supervivencia (Galán Cuevas, 2012).

Ahora sabemos que el SNC, el endocrino y el inmunitario interactúan entre sí y lo sabemos en gran parte por las investigaciones que realiza el campo interdisciplinario que estudia esta interacción, la Psiconeuroinmunología (Sirera, Sánchez, & Camps, 2006), aunque también se conoce como neuroinmunomodulación, neuroinmunoendocrinología o inmunología conductual. Para estudiarlo analiza los factores psicológicos que pueden afectar en la salud de las personas. Se demostró en los primeros estudios que el estrés psicológico aumentaba las probabilidades de morbilidad y de incluso mortalidad en animales. La psiconeuroinmunología nos ha permitido saber que el estrés y la ansiedad pueden disminuir la respuesta inmunitaria. En los años ochenta, Robert Ader y Nicholas Cohen comprobaron que la respuesta disminuida del SI puede llegar a ser una respuesta condicionada. Estos autores realizaron un experimento muy replicado posteriormente, estudiaron a animales que sufrían de enfermedades debido a mecanismo de hiperactividad inmune y los expusieron ante mecanismos de condicionamiento clásico en los que se asociaba un estímulo condicionado (como una luz) con el estrés y esto acababa logrando un efecto de inhibición del SI para tratar la enfermedad de los animales. Entonces pudieron lograr sustituir una droga en sí inmunosupresora por un estímulo condicionado y lograr el resultado deseado (la disminución de la respuesta inmunitaria). Estos estudios fueron el inicio para lo que se denomina el paradigma de inmunosupresión condicionada, se puede ver reflejada en la ilustración 2 (Redolar, 2015).



*Ilustración 2. Proceso de Condicionamiento Clásico en el que un estímulo condicionado que genere estrés genera inmunosupresión.*

Desde 1960 hasta la actualidad, se ha producido un aumento en el interés en el campo de la Psiconeuroinmunología. En la ilustración 3 se representa una gráfica que nos muestra la gran cantidad de búsqueda de información sobre la relación de factores psicológicos y los sistemas endocrino e inmunitario.



*Ilustración 3. Numero de publicaciones relacionadas con la psiconeuroinmunología desde 1960 hasta 2010*

En la respuesta neuroinflamatoria, tras activarse el eje HPA en respuesta a estímulos psicológicamente estresantes y tras la cascada de liberación de hormonas, el cortisol está regulado por un mecanismo de retroalimentación negativa en la que participan el hipotálamo y los receptores de glucocorticoides de la hipófisis y los presentes en el

hipocampo que intentan inhibir la respuesta. Cuando se da una respuesta inflamatoria periférica, en la que el cortisol garantiza ese efecto inmunosupresor, hay una estimulación inflamatoria por otras hormonas como la CRH en el eje HPA (esto puede darse en la otra dirección y que la respuesta inflamatoria periférica sea la que estimule el eje HPA). Esta estimulación inflamatoria protagonizada por macrófagos y linfocitos pueden atravesar la barrera hematoencefálica y generar una reacción neuroinflamatoria al estimular a la microglía. Seguidamente, la microglía va a generar una reacción inflamatoria liberando citoquinas e induciendo la activación de astroglia encargada de amplificar las señales inflamatorias en el SNC. Este mecanismo afecta negativamente a la producción de la neurogénesis y factores neurotróficos como BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro). Ver ilustración 4.

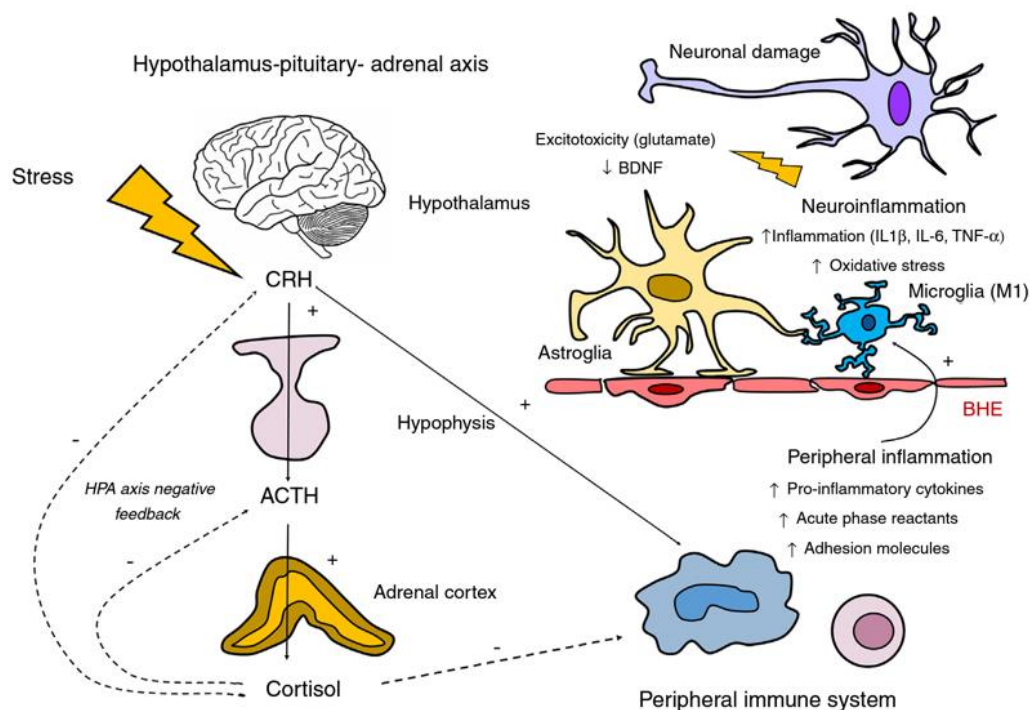


Ilustración 4 Proceso de neuroinflamación ante una situación estresante

Fuente: (Soria, et al., 2018)

A este punto podemos decir que los factores psicológicos pueden modular el sistema inmune a nivel periférico y a nivel central (como por ejemplo lo ocurrido con el condicionamiento y la neuroinmunomodulación). Los investigadores recientes interesados en estos efectos han publicado muchísimos artículos al respecto. En los siguientes apartados se comentará algunos en relación a los efectos del estrés crónico en el sistema inmunitario.

### *Estudios recientes de los efectos del estrés en el SI.*

Podemos decir que la respuesta del estrés que experimentan los animales, induce ciertos procesos que involucran los tres sistemas reguladores (neural, endocrino e inmunológico). Cuando el factor estresante es agudo y a corto plazo, el tipo de respuesta es estimulante y el patrón inmunológico muestra una fase de activación que especialmente mejora las respuestas innatas, es decir, actúa como potenciador de la función inmune. Ante un estrés a largo plazo o estrés crónico, la respuesta inmunitaria refleja principalmente efectos supresivos a nivel humoral y celular de forma que, se suprime generalmente la respuesta de linfocitos, o de aquellas actividades de inmunidad específica como las de células T, como actividades de inmunidad inespecífica como NK o la producción de IL-2, entre otras consecuencias. Es cierto que todavía no se tiene del todo claro qué consecuencias se van a dar siempre, pero esto depende en gran medida del tipo de estresor y de la interpretación que se le da por parte del individuo. Lo que sí sabemos es que este tipo de respuesta al estrés crónico está regulado por el eje HPA y los glucocorticoides suponen un papel fundamental en la comunicación inmunoendocrina (Tort, 2011)

### Estudios con animales

Se ha demostrado que, en muchas ocasiones, las enfermedades que aparecen en animales son más probables si previamente han sido expuestos a una situación de estrés. Esto se traduce en que la función de la defensa inmune disminuye y, por lo tanto, que los patógenos tengan una mayor acción patogénica (Reed, August 2019).

El autor Tort, (2011) afirma que, en peces, se han descrito muchos cambios inmunológicos tras aplicar diferentes tipos de estrés en peces. Aunque se hayan descrito cierta activación del sistema inmunitario ante el estrés agudo, cuando se da un estrés crónico además de la inhibición inmunitaria, suelen producir efectos perjudiciales en la salud. Por ejemplo, se ha estudiado como la aglomeración genera cierta reducción en la competitividad inmune en las lubinas. En relación al cortisol, los indicadores inmunológicos cambian tras un estrés repetido y puede suprimir la expresión de citoquinas (TNG, TGFb- IL-6) en macrófagos aislados.

En mamíferos, los glucocorticoides son potentes agentes inmunosupresores induciendo la inhibición de liberación de citoquinas proinflamatorias y de la migración de inmunocitos. Por otra parte, en la mayoría de los casos, los GC modulan negativamente la inmunidad adaptativa e inhiben la síntesis de la IL-12 y el IFN. Los estudios con mamíferos en general indican que los glucocorticoides pueden provocar la disminución de citoquinas proinflamatorias (Tort, 2011).

Por otro lado, en el estudio realizado por Michael et al., (2020) pusieron a prueba los rasgos comportamentales como más propensos a la inhibición conductual o no y su posible influencia ante el estrés y el sistema inmunitario. Se encontró que el comportamiento inhibido es un rasgo asociado a la mayor producción crónica de los glucocorticoides y, por lo tanto, más su. En comparación con ratas no inhibidas, se vio que las que mostraron inhibición en su conducta tuvieron una alta respuesta inflamatoria innata y una respuesta hipersensible mediada por TH1 relacionada con la tendencia a la alergia. Se utilizaron pruebas que son parecidas a las utilizadas para medir la inhibición del comportamiento en niños y descubrieron que las ratas inhibidas tenían respuestas elevada de IL-6 y GC a una dosis baja/moderada de LPS (endotoxina que estimula el sistema inmunitario). En general, este estudio sugiere que es posible un modelo de inhibición de conducta humano en roedores (ratas macho) que tardan en explorar un nuevo entorno tienen una vida más corta, niveles más altos de glucocorticoides y son más reactivos al estrés. Este modelo de la inhibición social puede hablar de la disfunción inmunológica específica del temperamento.

A nivel central, los efectos inmunitarios que se producen tras un estrés prolongado o crónico son diferentes, pues se produce una neuroinflamación (a diferencia de una inmunosupresión como ocurre a niveles periféricos)



Girotti, et al. en el 2011, estudiaron este hecho y postularon una segunda hipótesis sobre la alteración en la respuesta neuroinmune tras un desafío LPS y otro método de estrés ('footshock'). En respuesta al LPS, sí hubo resultados concluyentes, el estrés producido por frío crónico intermitente (CCI) ayudó a aumentar la inducción de las citoquinas inflamatorias (CXCL1 y MCP-1) en el plasma, hipotálamo y corteza prefrontal. En respuesta al 'footshock', también se sensibilizó la respuesta del hipotálamo de la IL1 beta. En la ilustración se muestran los resultados del primer experimento que hicieron utilizando ratas macho, a las que les inyectaron intraperitonealmente una dosis de LPS e incrementó los niveles de corticosterona 2h después de la inyección, así como aumentaron los niveles de IL1b y IL6 (citoquinas proinflamatorias) en plasma. El estrés no desreguló los niveles basales de la expresión de moléculas proinflamatorias tras 24h después de la última exposición al frío. Sin embargo, el estrés sensibilizó la reactividad del eje HPA y aumentó los niveles de IL6 en el plasma (ambos en respuesta al LPS). El estrés crónico frío intermitente sensibilizó la reactividad inmunológica al LPS en la periferia y también en el hipotálamo. Con respecto al footshock, en el segundo experimento que hicieron, se observa un efecto importante en la CORT y en la ACTH, se sensibilizó la respuesta de la descarga en el momento 0 de la post-descarga y se reflejó

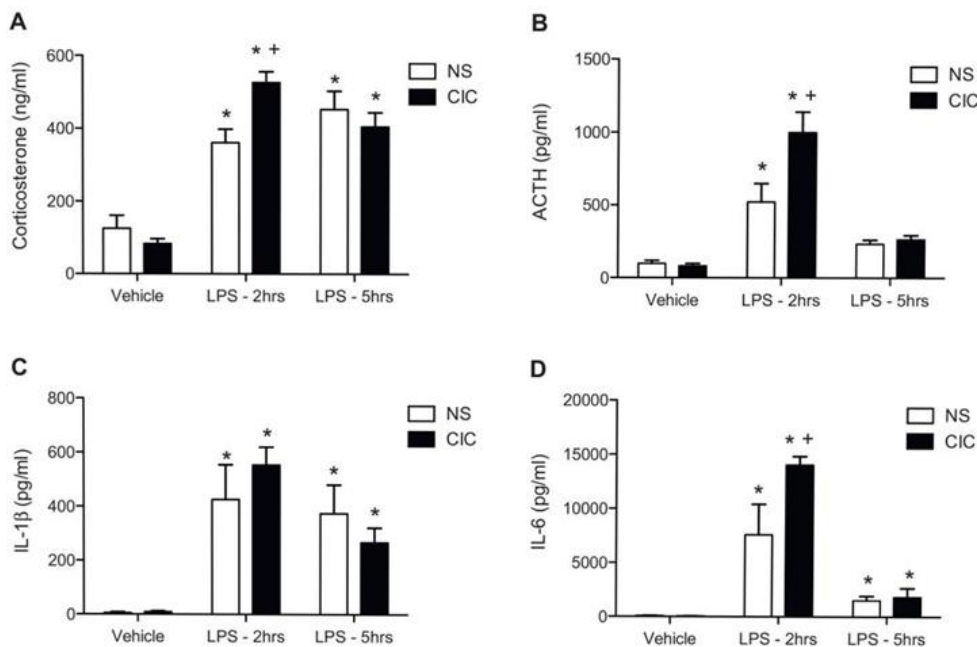


Ilustración 5 Efectos del estrés del CCI en la activación del eje HPA inducida por el LPS y efectos del CCI en los niveles de citoquinas proinflamatorias. Fuente: (Girotti, Donegan, & Morilak, 2011)

un aumento de la expresión del ARNm de IL6 en el hipotálamo (Girotti , Donegan, & Morilak, 2011)

#### Estudios con humanos

Uno de los estudios más interesantes es el de la relación del eje intestino-cerebral. El microbiota intestinal es una comunidad bacteriana que se encuentra en el intestino delgado. Estudios recientes sugieren que el microbiota afecta al desarrollo, al sistema inmunitario y al funcionamiento del cerebro, y esto puede ser relevante en la fisiopatología de pacientes con neuropsicopatologías (Soria, et al., 2018). El desequilibrio microbiano puede alterar la actividad del eje HPA e inducir una disfunción gastrointestinal, lo que da a una respuesta inmunológica alterada y a una inflamación persistente que vuelve a repercutir en el estado de activación. Según los estudios, de Hollins & Hodgson , (2019) lo que ocurre es que aumentan los niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes, alteraciones en la barrera intestinal y esto repercute en una aún mayor actividad del eje HPA.

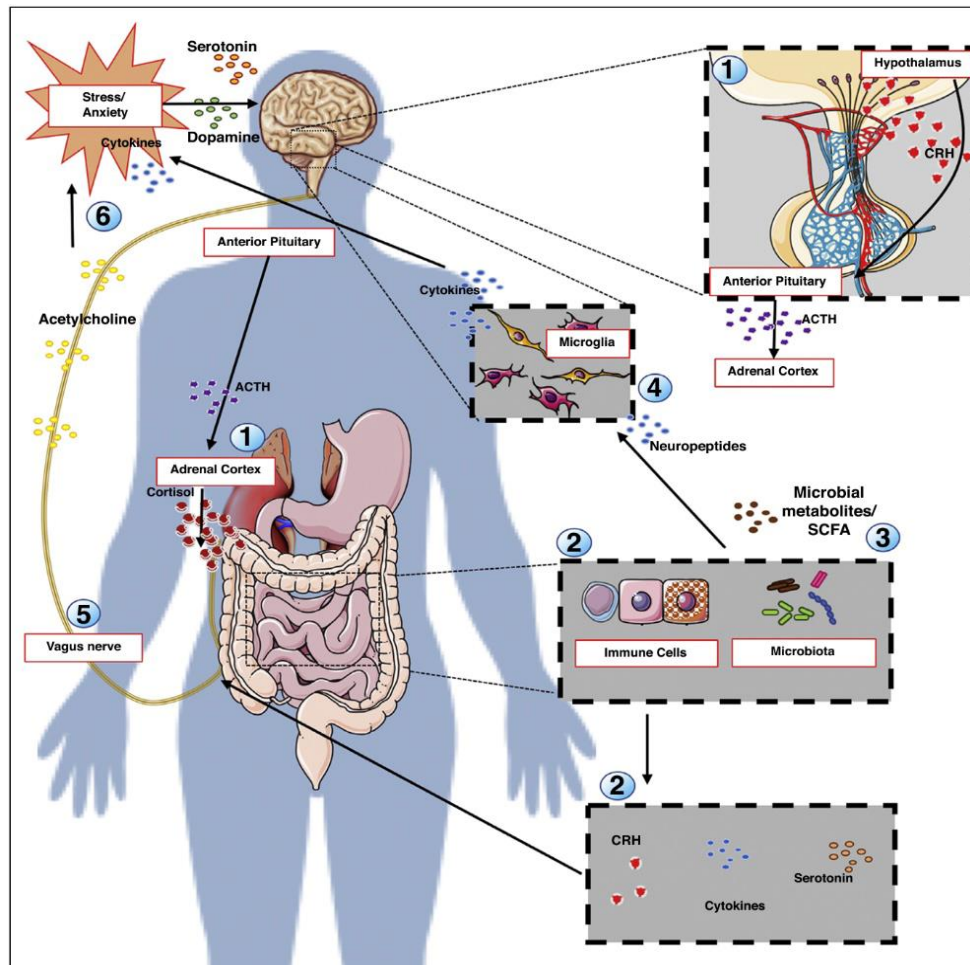


Ilustración 6. El eje Intestinal-cerebral y el sistema inmunitario. Tras el proceso del eje HPA, la activación inmunológica resultante puede alterar el microbiota y los metabolitos microbianos que entran en el flujo sanguíneo. Estos metabolitos pueden cruzar la BHE y activan la microglía que conduce la producción de citoquinas y a la inflamación neural que influye en el estado de ánimo, las emociones y los niveles de estrés. El nervio vago es el que conduce la información de nuevo al cerebro afectando aún más en el estado de ánimo y las funciones cognitivas.

Fuente: (Hollins & Hodgson, 2019)

Estos autores también investigaron cómo afecta la exposición al estrés durante el embarazo en la alteración del microbioma materno y sus consecuentes efectos en la inmunidad del bebé. El estudio longitudinal está descubriendo que los bebés de madres que experimentaron altos niveles de estrés durante el embarazo desarrollaron microbiomas anormales y que esos lactantes tienen una mayor prevalencia de síntomas gastrointestinales y reacciones alérgicas en los tres primeros meses de vida. Las investigaciones muestran cómo el estrés crónico durante los primeros años de vida puede alterar la composición del microbiota intestinal y acabar en consecuencias inmunitarias

desreguladoras como una alteración del desarrollo neurológico o una psicopatología. Esto mismo se refleja en el estudio llevado por Gao y otros (citado en Hollins & Hodgson), utilizando el modelo de estrés de restricción crónica en ratones machos que encontró que el estrés crónico perturba el microbiota intestinal y desencadena una respuesta inmunológica aumentando la susceptibilidad a las anormalidades gastrointestinales. Se concluye con la idea de que el microbiota intestinal y el estrés juegan papeles importantes influyendo uno en el otro provocando efectos nocivos en la salud (Hollins & Hodgson, 2019).

El estrés y el sistema inmune también son protagonistas en un estudio interesante sobre el envejecimiento inmunológico y el estrés. Se demostró que el envejecimiento saludable inmunológico puede, en última instancia, retrasar la aparición de enfermedad y aumentar la duración de la vida. Según un estudio reciente, el estrés puede influir en el envejecimiento inmunológico a través de las perturbaciones en el eje HPA, los niveles de cortisol específicamente alterados y la señalización de glucocorticoides. Cuando el estrés es dañino, como el que aparece en forma de abuso o negligencia, puede tener efectos particularmente potentes en el envejecimiento inmunológico y, por tanto, en la futura aparición de enfermedades (Reed, August 2019).

## **CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA INFLUENCIA DEL ESTRÉS EN EL SISTEMA INMUNE**

### *Afecciones medicas*

Muchas investigaciones están siendo dirigidas hacia la propuesta de la transdisciplinariedad de la salud y una de ellas es la revisión bibliográfica de Sanchez Teruel & Robles Bello, (2018). El sistema inmunitario ante un estrés cronico deja de producir una respuesta adaptativa y esto arroja consecuencias perjudiciales como se ha ido comentando hasta el momento. Esto quiere decir que la acumulacion del intento de dar una respuesta adaptativa por parte del SI puede desembocar en el desarrollo de enfermedades y riesgos (como el cardiovascular o el deterioro cognitivo). Por esto, con transdisciplinariedad de la salud, nos referimos a tener mas en cuenta los sistemas que estan participando en el desarrollo de una enfermedad y sobre todo, los factores psicosociales teniendo en cuenta ideas como la de que altos niveles de estrés psicológico

y bajo apoyo social predicen una actividad deteriorada del sistema inmunológico innato y, por lo tanto, una mayor vulnerabilidad a enfermedades (Bortolato, et al., 2017).

Un ejemplo estaría en un interesante estudio realizado en el año 2019. Afrisham, et al., relacionaron la influencia del estrés psicológico con la diabetes y el cáncer, intentando conocer cómo y cuánto puede afectar en estas enfermedades que son la primera causa de muerte. Durante mucho tiempo, el estrés se ha considerado un factor de riesgo en la progresión de células beta (células del páncreas relacionada con la diabetes). Como sabemos, el estrés podría deteriorar el eje HPA, pero, además, el perfil de lípidos, el equilibrio de citoquinas Th1/Th2, funcionalidad del SRA (sistema renina-angiotensina) y la vía de la insulina. Además, el aumento del cortisol puede participar en el desarrollo de hipertensión hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, alteraciones psicológicas, y un largo etcétera, pero, sobre todo, y en relación al tema de interés, altera las respuestas inmunológicas que están mediadas por las citoquinas. Un ejemplo sería el hecho de que el eje HPA estimule al SNS y que este aumente en neurotransmisores como la noradrenalina, ayuda a la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y de la IL-6 ya que los autores afirman que hay una respuesta acentuada al estrés en ratones con deficiencia IL-6 o TNF-alfa. Con respecto al cáncer, el estrés psicológico puede estar involucrado en el inicio y la progresión del cáncer al influir en el eje HPA, el SNS, las citoquinas inflamatorias, la oxitocina y la dopamina (Afrisham, Paknejad, Sadegh-Nejadi, Meshkani, & Ashtary-Larky, 2019). Lo que pretende reflejar este estudio es que hay una clara asociación del estrés psicológico crónico con el riesgo de diabetes y el desarrollo del cancer.

### *Trastornos psicológicos*

Las pruebas clínicas muestran que las alteraciones inmunitarias aparecen mas en pacientes con trastornos mentales con mas frecuencia que en las personas sanas. Esto se debe a que, cuando la respuesta adaptativa frente a un agente estresante agudo se mantiene de forma crónica dejando de tener una función protectora del organismo, se produce una desregulación hormonal perjudicial para el organismo asociándose a diferentes condiciones medicas, incluyendo los trastornos mentales. Es necesario tener en cuenta que esta carga de desequilibrio afecta de forma diferente en cada persona por sus propias interpretaciones, su genética o su comportamiento, pero generalmente, esta

sobreexposición conducirá al desarrollo de diferentes problemas psicológicos (Soria, et al., 2018).

A través de la acción de citoquinas a nivel central, las células de inmunidad innata como la microglía, los astrocitos, los macrófagos y los mastocitos están estrechamente relacionadas con el desencadenamiento de los trastornos neurodegenerativos y neuropsicológicos. El papel que desempeña la inmunidad innata se refleja en el crecimiento y la progresión de tumores cerebrales y procesos neuroinflamatorios, aunque no se tiene del todo claro cómo influye esta respuesta innata en los fenómenos patógenos. (Novellino, et al., 2020) Ahora sabemos que las alteraciones en la inmunidad celular y humoral son más frecuentes en pacientes con trastornos mentales que en sanos. En relación con el estrés, podemos ver que en la desregulación crónica de la respuesta ante un estrés crónico, se ha observado una asociación con afecciones médicas, incluidos los trastornos mentales como la depresión, la esquizofrenia o el estrés postraumático (Soria, et al., 2018).

### Depresión

Entre los pacientes con cancer, los pacientes tienen depresión con tasas de prevalencias hasta cuatro veces mayor. De nuevo, el papel del estrés es fundamental en esta asociación. Los estresantes psicosociales en pacientes con cáncer promueven la inflamación y el estrés oxidativo además de una disminución de inmunovigilancia y una activación disfuncional del SNA y del eje HPA (Bortolato, et al., 2017).

Durante un episodio de estrés, se hiperactiva la microglía y puede llevar a un exceso de inflamación que da lugar a una neurotoxicidad. Además, con pacientes con depresión, se ha visto que los síntomas cognitivos pueden llegar a surgir debido a la interacción compleja de factores neurohormonales y neuroinflamatorios asociados al eje del estrés HPA. Así pues, se cree que el cruce del sistema inmune entre el SNC y la periferia es el principal responsable en gran medida del desarrollo de los síntomas somáticos y afectivos de la depresión en condiciones proinflamatorias. De hecho, estas hipótesis neuroinflamatorias sobre la depresión, ha dado lugar al comienzo de un estudio de subtipo de trastorno depresivo asociado con las citoquinas, denominado Depresión Inflamatoria Relacionada con Citoquinas (Soria, et al., 2018)

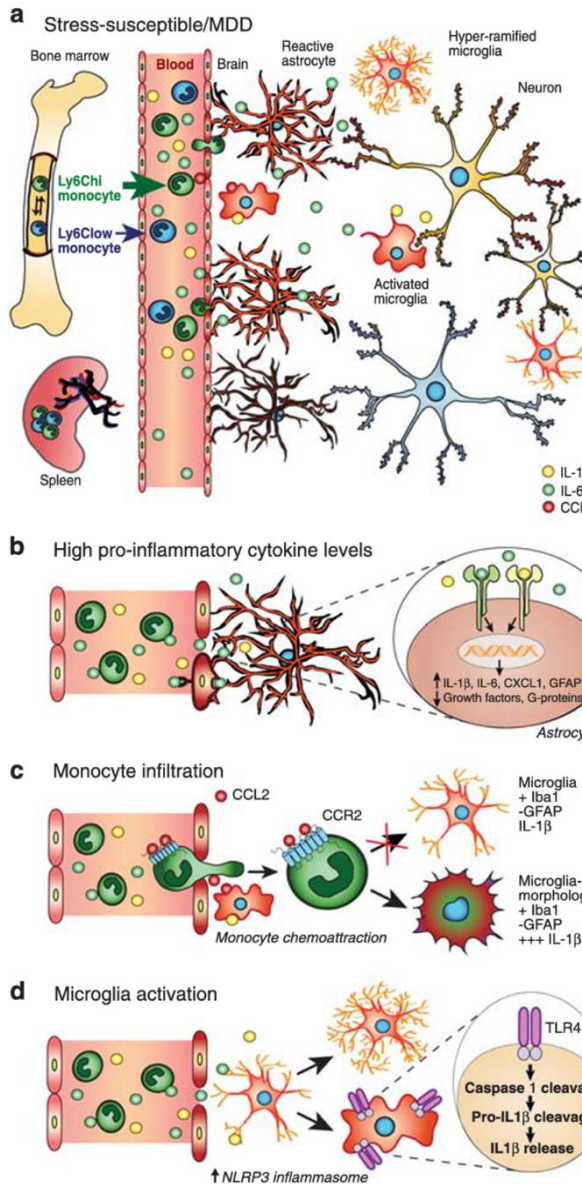


Ilustración 7 Mecanismos neuroinmunes de vulnerabilidad al estrés. Fuente: (Ménard, Pfau, Hodes, & Russo, 2017)

A nivel cerebral, las células tienen la capacidad de producir citoquinas y por tanto poder participar activamente en la respuesta inflamatoria ante un estrés crónico. La microglía aislada en roedores vulnerables al estrés produce mas altos de niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-1 beta, IL-6 y TNF-alfa) tras la estimulación de LPS en comparación con sujetos sin estrés. Actualmente, las investigaciones apuntan hacia la dirección de las microglías y la opción de poder bloquear la secreción de citoquinas proinflamatorias para reducir la anhedonia y otros síntomas propios de la depresión en paciente que son claramente mas sensibles a estos efectos.

Cuando un cerebro es vulnerable al estrés y además se presenta un estrés prolongado, ocurre lo señalado en la ilustración 6. Los niveles de citoquinas proinflamatorias como las mencionadas IL-1 beta e IL-6 se elevan en sangre en animales susceptibles de padecer estrés

crónico y en los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor. Esto altera ciertas funciones neuronales, astrocíticas y microgliales. Cuando las citoquinas activan receptores de los astrocitos reactivos y se da una liberación de mediadores inflamatorios. La microglía activada puede liberar el ligando CCL2 en sangre atrayendo a los monocitos Ly6Chigh inmaduros. Los monocitos atraviesan la barrera hematoencefálica y penetran en regiones relacionadas con el estrés y que presentan altos niveles de citoquinas proinflamatoria. Finalmente, el estrés crónico induce la hiperramificación de la microglía en modelos roedores de depresión (Ménard, Pfau, Hodes, & Russo, 2017)

## Esquizofrenia

De igual manera, se ha demostrado un nivel elevado de citoquinas proinflamatorio en pacientes con esquizofrenia en comparación con personas sin este trastorno. Este estado inflamatorio está implicado en un peor pronóstico en relación con los síntomas positivos y negativos. También se ha descrito altos niveles de citoquinas proinflamatorias en la fase de recaídas psicóticas que parecían haber disminuido una vez tratados con antipsicóticos. También se observó un aumento de IL-6 en poblaciones de alto riesgo antes del episodio psicótico. Esta hipótesis tiene su causa en la participación del estrés oxidativo. Estos efectos negativos tienen que asociarse al papel del eje HPA ya que como hemos mencionado en el caso de pacientes con depresión, puede contribuir a la neurotoxicidad del cerebro. En la esquizofrenia, el papel del hipocampo es muy importante ya que la memoria de trabajo se ve claramente afectada en pacientes y un dato que respalda la relación con el estrés es el hecho de que en general, pacientes con esquizofrenia presentan un aumento de los niveles de cortisol y una disminución del volumen cerebral del hipocampo.

Se ha cuestionado si los marcadores de estrés oxidativo son marcadores de estado o características. Como marcadores estado tenemos como se comportan algunas citoquinas en términos de inflamación (IL-1, IL-6 o TGF-beta) ya que aumentan durante los desequilibrios y se normalizan ante antipsicóticos. Y otras citoquinas como IL-12, IFN-gamma, TNF-alfa y sIL-2R se consideran marcadores característicos (Soria, et al., 2018). La respuesta de la IL-6 después del estrés ha mostrado cierta correlación negativa con la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo.

Es necesario seguir investigando para determinar bien las causas y las consecuencias entre las interacciones inmunes desreguladas entre el cortisol y la respuesta de estrés en esquizofrenia, pero ya puede encaminarse una idea sobre la vulnerabilidad a la esquizofrenia mediada por el estrés crónico y sus efectos inmunológicos en el cerebro (Chiappelli, et al., 2016).

## Estrés post-traumático( TEPT)

El TEPT puede ocurrir cuando se ha experimentado eventos terroríficos como, por ejemplo, estar en una guerra o pasar por incidentes traumáticos. Los pacientes con TEPT indican bajos niveles de cortisol que suponen cambios en el eje HPA con una mayor sensibilidad a GC (Lucassen , et al., 2014). La neuroinflamación está plenamente relacionada con el desarrollo de este trastorno en relación a veteranos de guerra. Tras la



activación del eje HPA en una situación de estrés y a pesar de la función protectora del cortisol a corto plazo, esta alteración de sensibilidad se prolonga en el tiempo y provoca esta respuesta inflamatoria excesiva (Novellino, et al., 2020). En el estrés postraumático se mostró en un estudio que los niveles de IL-6, IL-1 beta y IFN- gamma estaban aumentados en pacientes con este trastorno. Los niveles de IL-1 beta, están asociados con la duración del trastorno y IL-6 con la gravedad de los síntomas (Soria, et al., 2018).

## CONCLUSIONES

Parece que actualmente la relación entre los procesos psicológicos y otros sistemas involucrados en el equilibrio del organismo están estrechamente conectados. En concreto, el estrés crónico tiene efectos nocivos en la respuesta inmunitaria, inhibiendo la acción de procesos de defensa como la inflamación.

Las emociones y la salud deberían ir de la mano en la mente de todos nosotros, pues cuando esta conexión no se encuentra bien equilibrada, pueden darse consecuencias perjudiciales en el organismo. La psiconeuroinmunología es una disciplina que nos ha permitido conocer gran parte de esta conexión y nos ha enseñado el esquema bidireccional entre el Sistema nervioso, los procesos psicológicos, el sistema inmunitario y el endocrino. Gracias a este campo de conocimiento, hoy sabemos que el estrés a largo plazo puede suponer una amenaza para la salud psicológica o la integridad fisiológica de las personas y que se rige por la relación y los efectos que varios sistemas tienen entre sí.

Ante respuestas de estrés agudo los glucocorticoides permiten una mejor respuesta inflamatoria. Sin embargo, el estrés crónico provoca un aumento de estas hormonas que inhiben procesos inflamatorios y esto genera una disminución en la defensa del organismo.

Michael et al., relacionaron el rasgo de personalidad con el enfrentamiento a situaciones de estrés y por tanto con la respuesta inmunitaria. Los resultados reflejaron una disfunción inmunológica específica del temperamento de conducta inhibida.

Cambiando la dirección de influencia, el microbiota intestinal puede influir en la comunicación entre el sistema inmunitario y el eje HPA, esto puede ser de varias formas. En primer lugar (Hollins & Hodgson, 2019) después de las respuestas del eje HPA, la respuesta inmunológica altera el microbiota, el cual es responsable de la producción de citoquinas y la inflamación neural y esto vuelve a influir en el estado de ánimo.

En relación a la neuroinflamación, ante estrés crónico, se observa en el estudio de Girotti et al., (2011) un aumento de citoquinas proinflamatorias en diferentes zonas del cerebro.

El envejecimiento inmunológico también se ve influenciado por las desregulaciones que sufre el eje HPA y esto es muy importante a tener en cuenta porque puede desembocar en la aparición de enfermedades.

La relación que el estrés tiene con el cáncer se ha estudiado desde muchos ámbitos, Afrisham et al., demostraron que el estrés psicológico está involucrado en el inicio y en la angiogénesis y propagación metastásica.

Los cambios inflamatorios de por si no suelen iniciar una patología, según nos afirman Lucassen, et al., tras estudiar el impacto en la progresión de la enfermedad tras la alteración en el estado de ánimo y en concreto, en la depresión. Las consecuencias neuroinflamatorias, producto de las citoquinas que son liberadas tras el estrés, son las responsables de causar en el SNC un estado pro inflamatorio que desajusta estructuras y sistemas cerebrales y como hemos visto, en el transcurso de la esquizofrenia y el estrés postraumático.

Es importante reconocer que un mejor entendimiento de esos aspectos psiconeuroinmunológicos podrían servir para el desarrollo futuro de nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos médicos.

## Referencias

- Afrisham, R., Paknejad, M., Sadegh-Nejadi, S., Meshkani, R., & Ashtary-Larky, D. (2019). The Influence of Psychological Stress on the Initiation and Progression of Diabetes and Cancer. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, *17*(2).
- Bortolato, B., Hyphantis, T. N., Valpione, S., Perini, G., Maes, M., Morris, G., . . . Carvalho, A. F. (2017). Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression. *Cancer Treatments Reviews*, *52*.
- Capitanio, J. P., & Cole, S. W. (2019). Loneliness in monkeys: neuroimmune mechanisms. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *28*, 51-57.
- Chiappelli, J., Shi, Q., Kodi, P., Savransky, A., Kochunov, P., Rowland, L. M., . . . Hong, E. (2016). Disrupted glucocorticoid-immune interactions during stress response in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, *63*, 86-93.
- Fernandez Tresguerres, J. (2009). *Anatomía y fisiología del cuerpo humano*. Madrid, España: McGraw-Hill.
- Galán Cuevas, S. a. (2012). *Estrés y salud : investigación básica y aplicada* . Mexico D. F.: Editorial El Manual Moderno.
- Girotti, M., Donegan, J. J., & Morilak, D. A. (2011). Chronic intermittent cold stress sensitizes neuro-immune reactivity in the rat brain. *Psychoneuroendocrinology*, *36*, 1164-1174.
- Hollins, S. L., & Hodgson, D. M. (2019). Stress, microbiota and immunity. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *28*, 66-71.
- Lucassen, P. J., Pruessner, J., Sousa, N., Almeida, O. F., Van Dam, A. M., Rajkowska, G., . . . Czéh, B. (2014). Neuropathology of stress. *Acta Neuropathol*, *127*, 109-135.
- Ménard, C., Pfau, M. L., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2017). Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress. *Neuropsychopharmacology REVIEWS*, *42*, 62-80.
- Michael, K. C., Bonneau, R. H., Bourne, R. A., Godbolt, L., Caruso, M. J., Hohmann, C., & Cavigelli, S. A. (2020). Divergent immune responses in behaviorally-inhibited vs. non-inhibited male rats. *Physiology & Behavior*, *213*, 112693.

- Novellino, F., Sacca, V., Donato, A., Zaffino, P., Spadea, M. F., Vismara, M., . . . Donato, G. (2020). Innate Immunity: A Common Denominator Between Neurodegenerative and Neuropsychiatric Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*, 1115.
- Redolar, D. (2015). *EL ESTRÉS*. Barcelona: EDITORIAL UOC.
- Redolar-Ripoll, D. (2011). *El cerebro Estresado*. Editorial UOC.
- Reed, R. G. ( August 2019). Stress and immunological aging. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *Volume 28*, Pages 38-43.
- Sanchez Teruel, D., & Robles Bello, M. A. (2018). *Psiconeuroinmunología: hacia la transdisciplinariedad en la salud* (Vol. 19). Jaén y Córdoba, España: Educación Médica.
- Sirera, R., Sánchez, P. T., & Camps, C. (2006). INMUNOLOGÍA, ESTRÉS, DEPRESIÓN Y CÁNCER. *PSICOONCOLOGÍA*, *3*(1), 35-48.
- Soria, V., Uribe, J., Salvat-Pujol, N., Palao, D., Menchón, J. M., & Labad , J. (2018). Psychoneuroimmunology of mental disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*, *11*, 115-124.
- Tort, L. (2011). Stress and immune modulation in fish. *Developmental and Comparative Immunology*, *35*, 1366–1375.