



Universidad de la República
Facultad de Psicología

Trabajo Final de Grado

Monografía

Experiencias tempranas de estrés y el Sistema Inmune

Sofía Tabó De León

5.689.803-9

Tutor: Asist. Dr. Lisandro Vales

Revisora: Asist. Mag. Mariana Zapata

Montevideo, Febrero, 2022

Índice

Resúmen.....	2
Introducción.....	3
La infancia desde una perspectiva evolutiva	4
Estrés.....	11
Sistema Nervioso.....	13
Sistema Endócrino.....	14
Sistema Inmune.....	17
<i>Respuestas innatas o inespecífica</i>	18
<i>Respuestas adaptativa o específica</i>	24
Respuestas fisiológicas del estrés.....	27
Alostasis.....	29
Estrés temprano y apego.....	30
Estrés y sistema inmune.....	34
Reflexiones finales.....	36
Referencias.....	38

Resumen

El presente trabajo final de grado tiene el objetivo de sistematizar los postulados acerca de la Teoría del Apego, el estrés y el sistema inmune, para poder establecer puntos de confluencia en función de los primeros años de vida, las figuras primarias como la madre, padres o sustitutos, las experiencias generadas y la repercusión a grandes rasgos en el organismo de las conductas disfuncionales en la modulación del estrés.

La Teoría del Apego fue desarrollada y conceptualizada por Bowlby, quien hace referencia a aquellas tendencias de la niña/o a generar acercamientos y vínculos emocionales con las cuidadoras primarias, conductas que según el autor, responden a una necesidad primaria de supervivencia. Los modos en cómo las cuidadoras primarias responden a estos acercamientos y cómo establecen los lazos afectivos, determinan los modos de relacionamiento con otras personas y cómo la niña/o se sitúa frente al entorno que la rodea.

Se considera al entorno como posible fuente de estímulos percibidos como estresantes que generan activación fisiológica de ejes tales como simpático-médulo-adrenal e hipotálamo-hipófiso-adrenal, que en regulación del sistema nervioso central, preparan al organismo para responder ante estos estímulos estresantes a través de cambios fisiológicos y conductuales. En los primeros años de vida, la cuidadora primaria como la madre o quien tome el lugar cumple un rol fundamental en la regulación de la activación fisiológica.

Este trabajo final de grado se apoya en una perspectiva Psiconeuroendocrinoinmunológica, considerándose una ciencia interdisciplinar que se enmarca en teorías tales como Teoría General de los Sistemas, Teoría del Caos, Teoría del estrés, y el Paradigma de la Complejidad.

Palabras claves: Infancia, Teoría del Apego, Estrés, Alostasis, Sistema Inmune

Introducción

El siguiente trabajo pretende revisar cómo influyen los apegos inseguros en la modulación del estrés, el posterior desarrollo de la infante y su posible correlación en la etiología de algunas patologías, considerando un enfoque integral del proceso salud-enfermedad desde la Psiconeuroendocrinoinmunología, en tanto nos permite romper con la dicotomía de las enfermedades mentales y enfermedades físicas, entendiendo la condición psicosomática y social que nos constituye como seres humanos.

Por lo que para comenzar a desarrollar el tema que compete al trabajo, es necesario detenerse a mencionar la perspectiva Psiconeuroendocrinoinmunológica; se trata de una ciencia interdisciplinaria que se sustenta epistemológicamente por la Teoría General de los Sistemas, la Teoría del Caos, la Teoría del estrés, y el Paradigma de la Complejidad (Dubourdieu, 2017).

Inicialmente fue desarrollado por el psicólogo Robert Ader y el inmunólogo Nicolas Cohen quienes publicaron un trabajo en 1975 donde utilizaron por primera vez el término *Psiconeuroinmunología*. Estos autores tomaron como base el condicionamiento clásico de Pavlov para demostrar que podían condicionar el sistema inmune por medio del sistema nervioso a través de señales aversivas. Asimismo, el mismo año junto con los aportes del neurocientífico David Felten, también demostraron la influencia de factores emocionales sobre las respuestas del sistema inmune.

Hoy podemos decir que la Psiconeuroendocrinoinmunología es una perspectiva que considera la interacción bidireccional entre la mente y los sistemas nervioso, inmunitario y endocrino (Dubourdieu, 2017). Donde asimismo, participan órganos tales como cerebro e hipotálamo (sistema nervioso), la hipófisis, las glándulas suprarrenales, el tiroides, entre otras (sistema endocrino), médula ósea, el timo y los órganos linfoides secundarios (sistema inmune) (Padrón y Martínez, 2018).

Bajo condiciones normales, estos sistemas interactúan de tal manera que mantiene un estado de homeostasis en el organismo, el cual puede ser interrumpido por un estímulo estresor, “es de particular importancia para la psiconeuroinmunoendocrinología el estudio del estrés psicológico y el rol que los estresores ocupan dentro del proceso de interacción con los sistemas nervioso, endocrino e inmune” (Moscoso, 2009, p.145).

La infancia desde una perspectiva evolutiva

Los primeros años de vida son un momento evolutivo determinante para la constitución psíquica y biológica de la persona (Bleichmar, 2001; 2002). Por lo que es necesario detenernos a definir qué es la infancia y cuál es su importancia en el desarrollo ontogenético.

La infancia como tal, se puede considerar como una categoría constitutiva que se enmarca en un paradigma, en tanto marco que define las lógicas discursivas y categoriales que hacen a la subjetividad infantil (Bleichmar, 2001). La infancia no es una realidad objetiva y universal, es definida explícita o implícitamente por cada sociedad, forma parte de una representación social, en tanto aquellas creencias compartidas y legitimadas por la mayoría del grupo social que determinan las prácticas y los modos de situarse frente a un fenómeno social (Casas, 1998 como se citó en Carbonell, 2013), lo que explica las diferentes concepciones sobre la infancia y los cuidados que han habido a lo largo de la historia.

De acuerdo a Amorín (2015) la concepción de la infancia y visibilización de la niña (A lo largo del texto se utilizará el término genérico femenino) como sujeto singular de derecho no existió hasta la Edad Media, las niñas eran concebidas como “adultos/as en miniatura”, como un/a “adulto/a incompleto/a”, y eran relegadas a compartir las lógicas discursivas de la vida adulta desde su destete, “el niño se ve precipitado e integrado a la vida del adulto, aprendiendo allí sobre el mismo y las cosas del mundo. La niñez queda invisibilizada como tal” (p. 11), atribuyéndole el adoctrinamiento conductual a la familia y la Iglesia.

A finales del siglo XV la educación en la primera infancia comienza a tener lugar, se destaca la importancia pedagógica de las primeras enseñanzas para que estos seres pequeños comiencen a apropiarse de las conductas y los modos de ser de la adulta. Es a partir de esta época, que el desarrollo de la niña comienza a ser relevante para la civilización, ya que se asume que los modos de criar y de educar determinan los modos de transitar la adultez.

Es aquí, entonces, que los primeros años de vida se comienzan a considerar como una etapa distinta a la adultez. El desarrollo de la niña comienza a tomar valor, y de esta forma, se comienza a prestar atención a los modos de posibilitar este desarrollo.

En líneas de una Psicología Evolutiva, siguiendo a Amorín (2015) hablamos de desarrollo ontológico que acontece en un marco socio-cultural, en cuanto a que es posibilitado desde el proceso de socialización, el cual “es lo que media y produce la construcción de lo que originalmente es un potencial biológico, hasta desplegarlo en lo que

finalmente es y va siendo un ser social.” (p. 75) La individuación, se produce desde la participación de una otra medidora del ambiente que nos conforma. El ser social se comienza a desarrollar con la interacción temprana de la familia, en tanto primeros agentes socializadores, funcionando de sustento, promocionando los primeros cuidados seguros e incidiendo significativamente en el desarrollo cognitivo y emocional de las niñas.

“La infancia es el período de tiempo en que tanto el desarrollo corporal como psíquico se producen los mayores progresos” (Carbonell y Louzan, 1964, p. 9), es el momento evolutivo donde se establecen las bases y estructuras para aprendizajes posteriores.

El periodo de gestación y los primeros tres años de vida son cruciales para el desarrollo humano, es una época significativa de conformación de la red neuronal, las neuronas y sus conexiones se multiplican a gran escala, lo que implica el crecimiento y el desarrollo cerebral; el cerebro crece aproximadamente hasta dos tercios de su tamaño definitivo (Goleman, 1995). Esto lo hace el momento evolutivo de mayor complejización, donde las experiencias vividas y la influencia del entorno inmediato son cruciales.

Es un periodo donde predomina una mayor plasticidad cerebral, siendo la estimulación clave para dar con un correcto neurodesarrollo, el cual “puede verse como un proceso en el cual el niño participa junto a su medio ambiente, influyéndose mutuamente y evolucionando en una dirección particular” (Ponce, 2017, p. 408). Aquí las cuidadoras principales juegan un rol importante, existe una dependencia de la calidad de los cuidados, la alimentación, del ambiente en el que se desenvuelven, de las interacciones y estimulaciones que se brinden. La crianza y los cuidados sensibles a las necesidades de las niñas (*nurturing care*) implican formaciones sinápticas de una velocidad de 1000 por segundo, por tanto, bajo condiciones apropiadas de crianza y cuidado las conexiones neuronales son mayores y más sólidas (Perez-Escamilla, et. al., 2017).

Se entiende por cuidados sensibles a aquellos comportamientos y estrategias para cuidar, proteger y garantizar la supervivencia de las bebés y las niñas, los mismos son propiciados por las cuidadoras principales (familiares o no), y en particular la madre.

En la medida... de cómo los padres tratan al niño a lo largo de los años, se incluirán lecciones emocionales básicas acerca de lo seguro que el niño está en el mundo, de lo eficaz que se siente y cómo depende de los demás... Este aprendizaje emocional comienza en los primeros momentos de la vida y se prolonga a lo largo de la infancia. (Goleman, 1995, p. 230)

Teoría del Apego

La teoría del apego es una forma de conceptualizar la propensión de los seres humanos a formar vínculos afectivos fuertes con los demás y de extender las diversas maneras de expresar emociones de angustia, depresión, enfado cuando son abandonados o viven una separación o pérdida. (Bowlby, 1998)

La Teoría de Apego fue desarrollada por el psiquiatra y psicoanalista John Bowlby (1963, 1973, 1980) y sustentada empíricamente por la psicóloga Mary Ainsworth (1969, 1978), en el marco de la teoría etiológica, la teoría de los sistemas de control, el psicoanálisis y las ciencias cognoscitivas (Salinas-Quiroz, 2012).

Es una teoría estructural del desarrollo socioemocional de las niñas (Salinas-Quiroz, 2012) que explica la naturaleza de las tendencias de éstas a generar acercamientos con su cuidadora primaria. Es lo que define como vínculo de apego, en tanto relación continua y perdurable en el tiempo entre la cuidadora primaria y la bebé que se establece por necesidad biológica de cuidado, protección y seguridad.

Bowlby (1977) luego de dedicarse a observar la conducta de las niñas con sus madres, demostró que el vínculo y el lazo afectivo de la bebé y la madre va más allá de la necesidad biológica de alimento y que responde a una herencia arcaica para la supervivencia de la especie.

Según Winnicott (1963) el apego se produce desde que la bebé se encuentra en el vientre, es un apego prenatal o *Bonding*, en el que la madre y el padre generan los primeros acercamientos, crean y hablan sobre los futuros espacios y cuidados; se planifica el ambiente inmediato facilitador del desarrollo y maduración de la bebé, momento que el autor define como "*preocupación materna primaria*".

Las interacciones bebé y cuidadora primaria constituyen un sistema de comportamiento posibilitador de la conformación de un lazo emocional. En ese sistema

organizado de conductas que tiende a la búsqueda de proximidad con el objetivo de promover la satisfacción y regular las necesidades básicas, participan ambas partes, y es lo que Bowlby denomina *apego*, lo cual “se trata de una función biológica genéticamente predeterminada y presente en todos los individuos” (Salinas-Quiroz, 2012, p. 23).

Este vínculo afectivo también responde a la necesidad de la bebé de un cuidado permanente para su desarrollo y aprendizaje, relación que tiene una marcada influencia en el desarrollo de la personalidad, en cuanto a que las respuestas de acercamiento y la interacción son internalizadas; la madre o cuidadora primaria desde su empatía interpreta las necesidades y estados intencionales de la bebé, y se los transmite a través de un gesto o mirada que la bebé reconoce y con la que logra identificarse, es el período de *imitación* (Winnicott, 1963) que, configura procesos cognitivos que dan lugar a estructuras o modelos internos, en tanto sistemas de representación que rigen los modos de percibir el lugar que ocupa, cómo se siente frente a la figura primaria y, lo que posteriormente se trasladará al entorno que la rodea y la confianza para explorarlo.

En cuanto a esto último, Bowlby (1998) se referirá a la figura de apego, en tanto generadora de bases seguras. Estas figuras conforman sensación de seguridad en la niña, confían en ellas y por tanto, es a quienes recurren cuando se siente amenazada. Para que esto se dé, el vínculo de apego tiene que ser estable y perdurable en el tiempo; las conductas de la figura de apego tienen que ser predecibles, la bebé tiene que tener la confianza de que ésta responderá ante sus demandas.

Según el autor, la búsqueda de la proximidad, la base segura y el refugio seguro son tres rasgos y funciones de la relación de apego.

La figura de apego es quien posibilita la conformación de la relación a partir de su disponibilidad emocional y receptiva ante las demandas de la bebé para satisfacer sus necesidades. Debe de tener la capacidad de detectar, interpretar y responder prontamente a las señales de la bebé, actuando empáticamente. Cuando estos requisitos se cumplen, se habla de una *cuidadora sensible* o *sensibilidad materna* (Bowlby, 1998); estas cualidades también son propias de las *madres suficientemente buenas* de Winnicott (1963), en tanto aquellas que logran generar el apego, la protección y confianza con el mundo exterior.

La calidad de apego de los primeros años de vida en cuanto a la sensibilidad y responsividad de la madre hacia la niña, fueron evaluados por Mary Ainsworth y Silvia Bell (1970) a través de un experimento que denominaron “Situación Extraña”, donde la madre, la niña (de 12 a 24 meses) y una desconocida eran introducidas y observadas en una sala de

juego durante veinte minutos repartidos en ocho episodios, en ellos se presentaba la situación de ausencia materna ante la presencia de la desconocida. Este estudio permitió observar el modo en que la niña organizaba su conducta en relación con su madre en un escenario desconocido, evaluando el equilibrio entre las conductas de apego y de exploración, bajo condiciones de alto estrés.

En este estudio, Ainsworth encontró tres patrones principales de apego:

- Apego seguro (patrón B): las niñas presentan confianza con su figura de apego, confían en su disponibilidad y responsividad, lo que les permite explorar el ambiente animadamente. La madre funciona como base segura, en su ausencia presentan disgusto pero predicen su regreso y respuesta ante una situación adversa. Cuando la madre regresa buscan el contacto con ella.

Este tipo de apego es el resultado de una madre comprometida con el cuidado de su hija, se muestra disponible, le atribuye estados mentales y posee mentalización, la cual de acuerdo a la Teoría de la Mente es la capacidad humana de percibir y reconocer los estados mentales de otras personas, diferenciándolos de los propios. Esta capacidad tiene carácter social y cognitivo, y permite entender, explicar y predecir las conductas de otras personas (Zegarra-Valdivia y Chino, 2017). Por lo que, una madre con mentalización, intenta comprender los estados emocionales de la niña y actúa en función de ellos.

Las niñas que tienen apego seguro, presentan sentimiento de pertenencia, confianza y aceptación de sí mismas. Estas niñas desarrollan la habilidad de responder de manera flexible ante las demandas situacionales (Salinas-Quiroz, 2012)

- Apego inseguro-evitativo (patrón A): son niñas que se comportan independientes a la madre, ésta no funciona como base segura, pueden inspeccionar y explorar el ambiente extraño sin esperar el amparo de su madre. Son niñas que ignoran y evitan el contacto con sus madres, la ausencia de la madre no les produce angustia y tampoco buscan establecer un contacto a su regreso, por lo contrario, rechazan los intentos de ésta de acercarse.

Las niñas que presentan apego inseguro-evitativo, se manifiestan indiferentes ante su cuidadora primaria, tienden a comportarse emocionalmente autosuficientes, conducta que es interpretada por Ainsworth (1970) como un estado defensivo, que responde a las vivencias anteriores de rechazo por parte de la madre.

La madre presenta actitudes controladoras e intrusivas, se sienten amenazadas ante los llantos o demandas de las necesidades de la bebé, no logran empatizar tomando distancia de sus estados emocionales. Se relacionan con la bebé o niña con una mezcla de hostilidad y angustia.

Las niñas que vivencian este tipo de apego, desarrollan una imagen negativa de sí mismas, no pueden establecer relaciones y rechazan las demostraciones de afecto de otras personas.

- Apego ansioso o ambivalente (patrón C): las niñas no pueden predecir la conducta de su madre, por lo que no pueden explorar con seguridad el ambiente. Son niñas que oscilan entre la búsqueda y el rechazo por la madre, pueden buscar ansiosamente su contacto y a la vez, rechazarla y mostrarse irritadas.

Ante la ausencia de la madre, presentan una angustia incontrolable que no logra ser calmada ante su regreso. La madre no es una base segura, ya que su disponibilidad es inconsistente, son sensibles y a la vez indiferentes, pueden ser sobreprotectoras inhibiendo las capacidades exploratorias de la niña.

Las niñas no tienen la certeza de que su madre estará y responderá a sus necesidades, por lo que la exploración del mundo les genera inseguridad, no tienen un base segura a la cual resguardarse, y tienden a generar llamados de atención en búsqueda de respuestas predecibles de su madre. Esto lleva a que las niñas desarrollen una personalidad ambivalente, sus actitudes son impredecibles y tienen una autoimagen poco positiva.

Posteriormente, Mary Main y George Solomon (2008), propusieron la existencia de un tercer tipo de apego inseguro que agrupa las conductas que no habían podido ser clasificadas por Ainsworth. Se trata del *Apego desorientado-desorganizado* (patrón D), donde el apego de las niñas es superficial y su relación vincular es ansiosa y caótica. Estas niñas buscan una figura de cuidado a la cual recurrir, a la vez que la evitan y se muestran distantes. Es un apego inseguro que se produce por prácticas parentales incompetentes y patológicas, son madres que interactúan desde la hostilidad, que rechazan los intentos de acercamiento de la niña, a la vez que su falta les produce ansiedad. Las niñas crecen en un ambiente desorganizado y descorcorante, desarrollando una imagen negativa de sí mismas, no son receptivas ante las demostraciones de afecto, creen no merecerlas y el miedo es un sentimiento que predomina en ellas.

Los comportamientos maternos descritos en estos cuatro tipos de apego, fueron estudiados y observados en contextos naturales de la vida cotidiana, lo que le permitió a Mary Ainsworth (1967; 1974; 1978) conceptualizarlos y agruparlos en cuatro categorías: *aceptación-rechazo*; *cooperación-interferencia*; *accesibilidad-ignorar* y *sensibilidad-insensibilidad*.

Es en función de esto que podemos decir que las madres sensibles, predecibles, receptivas y disponibles brindan la confianza y seguridad para que las niñas exploren el ambiente que las rodea, sus conductas exploratorias son posibilitadas y promovidas. Asimismo, son madres mediadoras entre los estresores que hacen al medio externo, el estrés y la ansiedad producida de explorarlo. Cómo las niñas perciban la situación desconocida, dependerá de la influencia de regulación que la madre haga del estrés, en primer lugar, modulando la excitación fisiológica del estrés demostrando que están seguras y protegidas ante su presencia. En situaciones de estrés elevado, funcionan como sostén para calmarla (Luecken & Lemery, 2004).

La participación materna en la regulación del estrés se internaliza en modelos mentales y procesos cognitivos positivos en el desarrollo de la personalidad. Son la base de la seguridad en sí mismas y en el desarrollo de conductas afrontativas eficaces y moduladoras de las respuestas fisiológicas del estrés (Luecken & Lemery, 2004).

Cuando los cuidados maternos no propician bases seguras son generadores de apegos inseguros, las niñas deben de enfrentarse a experiencias tempranas cargadas de estrés y amenaza de su medio externo e interno. La activación del sistema de apego tras la separación con cuidadoras inconsistentes e impredecibles, donde sus acciones no son contingentes con las necesidades de la niña, llevan a un desarrollo de modelos mentales donde el mundo es percibido como amenazante (Lemos, 2015), generando una mayor sensibilidad a la valoración del peligro; son niñas que no han desarrollado confianza en sí mismas ni en el ambiente que las rodea, sus evaluaciones cognitivas y estilos de afrontamiento de la situación son desadaptativos, llevando a una reactividad fisiológica del estrés exagerada (Luecken & Lemery, 2004), su entorno es percibido como un potencial amenazador, es decir, presentan una mayor hipervigilancia, no saben en qué momento se le presentarán situaciones donde debe de recurrir a sus recursos para afrontarlas, ni si serán capaces de hacerlo, por lo que se mantienen en estado de alertas.

Los apegos inseguros son factores potenciales del desarrollo de enfermedades psicosociales como la depresión y la ansiedad. Asimismo, aumenta la vulnerabilidad al estrés, ya que la exposición crónica al estrés afecta la adaptación y el manejo del estrés agudo en el futuro (Navarro, 2013).

El estrés causado por los apegos disfuncionales y su participación en la etiología de las enfermedades puede ser explicado desde una perspectiva Psiconeuroendocrinoinmunológica (PNIE), que refiere a la constante y necesaria comunicación del sistema nervioso, sistema inmune y sistema endócrino, que a su vez se encuentran en permanente intermodulación con el entorno físico-ambiental y socio-cultural.

Estrés

La concepción de estrés se puede rastrear en la propuesta de “reacción de alarma” por el fisiólogo Walter B. Cannon (1915) haciendo referencia a aquellas situaciones que desestabilizan el equilibrio dinámico del cuerpo y por tanto, demandan respuestas fisiológicas y conductuales para restaurar dicho equilibrio.

El estrés puede ser considerado como aquella respuesta no específica y adaptativa de los diferentes sistemas del cuerpo ante estímulos internos y externos que ponen en riesgo la homeostasis del organismo. Este término incluye tres procesos: el *estresor*; la *respuesta del organismo al estresor*, y los *estados fisiológicos intermediarios entre estresor y reacción corporal o proceso de evaluación cognitiva y emocional* (Gomez-González y Escobar, 2002).

Se entiende por estresor a todo estímulo externo o interno (físico, químico, psicológico o sociocultural) que se presentan de forma aguda o crónica y que, de manera directa o indirecta genera desestabilización en el equilibrio dinámico del cuerpo (Gomez-González y Escobar, 2002).

Las respuestas del organismo ante el estresor, dependen de las características de éste, así como de la evaluación cognitiva que se le haga; existen factores psicológicos que lo modulan y que dependen de la experiencia individual ante el estrés, la cual determina cómo se percibe y cuál es el control que se ejerce a nivel somático y psicológico.

El sistema nervioso central es el principal encargado de generar respuestas ante el estrés, coordinando los sistemas nervioso autónomo, endocrino e inmune para mantener la homeostasis (Gomez-González y Escobar, 2002).

En 1936, Selye, otro principal exponente de la teoría del estrés, agrega la inespecificidad de las respuestas del organismo ante agentes estresores. Según el autor, el cuerpo siempre responde ante las demandas del estrés en un esfuerzo por adaptarse a la nueva condición a la cual es sometido y poder restablecer la homeostasis. Describió las reacciones adaptativas del estrés a través del “síndrome general de adaptación”, el cual consta de tres etapas:

- Fase de alarma: frente al estresor, el sistema nervioso prepara al organismo para defenderse; para ello activa el sistema nervioso simpático (hipertrofia) y la corteza suprarrenal que secreta glucocorticoides y adrenalina. El cuerpo se prepara para luchar o huir.

- Fase de resistencia o adaptación: cuando el estímulo persiste, el organismo genera reacciones adaptativas utilizando sus recursos energéticos disponibles y así poder operar ante las exigencias del estresor, al mismo tiempo, disminuye las funciones de sistemas como el reproductor y el digestivo, los cuales no son necesarios para sobrevivir a la emergencia.
- Fase de agotamiento: cuando el estímulo estresor no cesa, el cuerpo pierde la capacidad para hacerle frente, lo que lo lleva a atravesar esta última etapa donde se produce un desgaste energético y un deterioro del organismo por mantener la resistencia. El cuerpo puede desarrollar múltiples patologías que incluso lo pueden llevar a la muerte.

Este autor también distingue dos tipos de estrés: positivo y negativo (Selye, 1952). Para Selye, el estrés positivo o *eustrés* es aquel de carácter agudo que conduce a respuestas adaptativas, que permiten aumentar el rendimiento del organismo y por tanto, optimizar sus respuestas. En cambio, el estrés negativo o *distrés*, es aquel que es sostenido en el tiempo y que tiene por consecuencia respuestas prolongadas y disfuncionales. Este tipo de estrés provoca desgastes en la salud física y psicológica de la persona.

La presencia prolongada de *distrés* o la incapacidad del organismo de responder adecuadamente a él tiene por consecuencia el desarrollo de determinadas patologías, tales como hipertensión, depresión, anorexia nerviosa, úlceras duodenales y gástricas, susceptibilidad a enfermedades y cáncer (Gómez, et. al., 2004).

A continuación se desarrollarán los sistemas inmune y endocrino con el fin de entender los mecanismos fisiológicos de las respuestas del organismo al estrés y cómo las respuestas desadaptativas pueden participar en la etiología de determinadas enfermedades.

Sistema Nervioso

Las funciones de nuestro organismo están mediadas por las interacciones con el entorno y los estímulos que se perciben, la recepción de los estímulos internos y la cadena de respuestas generadas en ambos casos. Esta actividad se encuentra regulada por dos sistemas coordinadores que son el *sistema endocrino* y *sistema nervioso*. Donde el sistema endócrino media reacciones más prolongadas, coordinando el funcionamiento de las células y los tejidos, a diferencia del sistema nervioso que actúa con acciones precisas, rápidas y cortas que permiten gobernar la actividad de los órganos.

El sistema nervioso está formado por un conjunto de neuronas interconectadas que conforman estructuras nerviosas centrales y periféricas, que tiene como función principal la comunicación. Estas neuronas o células nerviosas están especializadas y tienen la capacidad de reaccionar a estímulos (irritabilidad), así como también la capacidad de transmitir señales nerviosas a diferentes órganos del cuerpo (conductividad), por ello poseen prolongaciones largas y propiedades electrofisiológicas (excitabilidad) que permiten conducir los impulsos nerviosos (Brüel, et. al., 2014).

El sistema nervioso puede dividirse en sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico (SNP), sistema nervioso autónomo (SNA) y sistema nervioso somático (SNS).

El **sistema nervioso central** se conforma por el encéfalo y la médula espinal. Es centro de recepción de los impulsos nerviosos, los cuales son transducidos y enviados como impulsos nerviosos a otros órganos efectores, tales como músculos (liso y esquelético) y glándulas, también pueden ser almacenados como información en los centros complejos de entramado de neuronas agrupadas en núcleos (millones de neuronas haciendo sinapsis) que posibilitan las funciones superiores (como la memoria y el pensamiento abstracto).

El **sistema nervioso periférico** se encuentra conformado por el tejido nervioso que parte del encéfalo (nervios craneales) y de la médula espinal (nervios espinales) los cuales comprenden grupo de cuerpos de células nerviosas, ganglios, fibras nerviosas y haces de fibras nerviosas (Brüel, et. al., 2014), entre los cuales están los nervios sensoriales o aferentes, aquellos que conducen impulsos nerviosos desde la periferia al SNC, comunicando este sistema con todas las partes del organismo, y los nervios motores periféricos o eferentes, fibras que transportan impulsos desde el SNC a los tejidos periféricos.

El **sistema nervioso autónomo** es aquel que se compone del SNC y SNP y tiene por función la regulación de las funciones viscerales involuntarias del organismo,

manteniendo una comunicación entre los órganos y permitiendo, de esta forma, la homeostasis del organismo. Se caracteriza por las respuestas rápidas ante la demanda del entorno.

Este sistema se encuentra comprendido por dos partes:

Sistema nervioso simpático; es aquel que se activa en situaciones de alarma y genera un conjunto de reacciones de activación fisiológica para responder a los estímulos estresantes del medio. Los nervios de este sistema se originan en la médula espinal dorsal y se ubican a lo largo de ésta en relación a los ganglios, llegando hasta la zona lumbar donde parten a los órganos y vísceras efectores.

Sistema nervioso parasimpático; funciona de manera antagónica al SNS, es el encargado de volver al estado fisiológico basal luego de que se resuelve o finaliza la situación estresante, posibilitando la relajación de los músculos y órganos. Los centros nerviosos de este sistema se encuentran en el tronco encefálico y en la médula espinal sacra, inervando los órganos del cuerpo tales como corazón, estómago, pulmones, entre otros.

El **sistema nervioso somático** conforma el SNP y es el responsable de los movimientos voluntarios del cuerpo, permitiendo la comunicación con el medio externo a través de la transmisión de información sensitiva.

Sistema Endócrino

El mantenimiento del equilibrio químico y el correcto funcionamiento de los órganos de nuestro organismo están a cargo del sistema endocrino, el cual se caracteriza por ser junto con el sistema nervioso, un gran sistema de coordinación y regulación interna del organismo, existiendo una relación funcional entre ambos sistemas, donde el sistema endocrino puede actuar como “brazo de extensión” del sistema nervioso (Geneser, et. al., 2015), pero a diferencia de este último sistema que actúa de manera rápida y específica mediante sinapsis (Vales, 2011), el sistema endocrino actúa de forma lenta y prolongada, retroalimentándose para generar los estímulos necesarios para regular las funciones del organismos adaptadas a la situación.

Este sistema funcional está compuesto por glándulas endocrinas que a través de sus células epiteliales produce y segrega al torrente sanguíneo un mensajero químico denominado *hormonas*, las cuales actúan sobre células o tejidos diana generando cambios en su actividad (Geneser, et. al., 2015). La liberación al torrente sanguíneo de los mensajeros químicos es posible ya que todas las células productoras de hormonas están en

estrecho contacto con los capilares, vasos sanguíneos que poseen la pared del endotelio muy delgada y fenestrada (pequeños orificios).

En este sistema la producción equilibrada de hormonas se encuentra regulada por la retroalimentación negativa, la cual permite mantener el sistema en estado de homeostasis, sin que se produzcan grandes concentraciones que podrían limitar las funciones.

Las glándulas endocrinas

El cuerpo humano se compone de siete glándulas endocrinas: la hipófisis, la tiroides, las paratiroides, los testículos, los ovarios, las glándulas suprarrenales y el páncreas endocrino (Barrett, 2017). También existen otros tejidos que producen hormonas y participan en la regulación endocrina.

Estas glándulas son las encargadas de producir los mediadores químicos (hormonas) que luego serán liberados al torrente sanguíneo hasta llegar a otra glándula endocrina o tejido diana con el fin de afectarlo.

A continuación se describirán la hipófisis y glándulas suprarrenales.

Hipófisis o glándula pituitaria

Es una glándula que se encuentra en la base del encéfalo, debajo del hipotálamo ubicada en una cavidad denominada *silla turca*. Se caracteriza por ser un tejido altamente vascularizado, que gracias a sus “conexiones vasculares y nerviosas (...) comunica e integra mecanismos homeostáticos neurales y endocrinos” (Boron & Boulpaep, 2017, p. 978).

Esta glándula se conforma por dos lóbulos: anterior o adenohipófisis (comprende la porción tuberal, porción intermedia y porción distal) y posterior o neurohipófisis (comprende la porción nerviosa y tallo neural) (Boron & Boulpaep, 2017; Brüel, et. al., 2014).

La **adenohipófisis** se conforma por 5 tipos celulares que producen y segregan determinadas hormonas que son controladas por el hipotálamo, que regulan la reproducción, el crecimiento, el metabolismo energético y la respuesta al estrés (Boron & Boulpaep, 2017). Las mismas son:

Células somatotropas, segregan GH (hormona de crecimiento): de gran importancia en el desarrollo fetal.

Células lactótropas, segregan PRL (prolactina): estimula la glándula mamaria, provocando y manteniendo la lactancia.

Células tirótropas, segregan TSH (tirotropina): estimula la biosíntesis de las hormonas tiroidea, así como también en el desarrollo y vascularización de la glándula tiroides

Células gonadótropas, segregan LH (luteinizante hipofisaria) y FSH (foliculoestimulante hipofisaria): son hormonas sexuales, posibilitan la reproducción.

Células corticótropas, segregan ACTH (corticotropina): estimula la síntesis de las hormonas glucocorticoideas

(Leger, 2010, pp. 2-5)

La **neurohipófisis** forma parte del encéfalo y contiene las terminaciones nerviosas de neuronas del hipotálamo que se encuentran en los núcleos supraópticos y paraventriculares, las cuales sintetizan hormonas ADH (arginina-vasopresin) y OT (oxitocina) que son liberadas por medio de las terminaciones nerviosas en la hipófisis posterior para ser almacenadas.

Glándulas Suprarrenales

Se localizan en el espacio retroperitoneal de cada riñón, sobre los polos superiores. Estas glándulas producen cuatro hormonas principales que pertenecen a los glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas sexuales: cortisol, aldosterona, adrenalina/epinefrina y noradrenalina/norepinefrina. A su vez, se encuentran compuestas por una médula interna y una corteza externa, la cual se encuentra muy vascularizada y consta de tres capas celulares:

Capa glomerular (la más cercana a la superficie); es la encargada de producir aldosterona (mineralocorticoide).

Capa fascicular (localizada en la corteza media); se caracteriza por tener el mayor grosor y produce cortisol (glucocorticoide). Se encuentra regulada por hormona adrenocorticotropa (ACTH) y responde de manera aguda a la secreción de la hormona.

Capa reticular (rodea la médula y se localiza sobre la unión corticomedular); también segrega cortisol y andrógenos (dehidroepiandrosterona DHEA y DHEA-S). Al igual que la capa fascicular, se encuentra regulada por hormona adrenocorticotropa (ACTH) pero sin modificaciones en la secreción basal de glucocorticoides (González-Albarrán, Fraile y García, 2000).

La *médula suprarrenal interna*, es la encargada de producir y segregar adrenalina y noradrenalina cuando es estimulada por los nervios simpáticos.

Sistema Inmune

Nuestro organismo presenta un mecanismo de defensa para protegernos de potenciales amenazas exógenas o endógenas provenientes de microorganismos o

sustancias nocivas para nuestras células. Son agentes patógenos con los cuales estamos expuestos diariamente, como bacterias, hongos, parásitos, virus y desechos del propio organismo, que pueden proliferar en el cuerpo, infectándolo y provocando enfermedades con el potencial de llevarnos a la muerte.

El sistema inmune es el encargado de coordinar las respuestas para la defensa de nuestro organismo. Dentro de sus funciones principales están la vigilancia ante posibles peligros para el organismo, la detección y eliminación de agentes infecciosos y no infecciosos (como lo son las células muertas de nuestro organismo), curación de heridas, detección y eliminación de tumores y tejido neoplásico (Ramos et. al., 2008).

Este sistema inmunológico se comienza a desarrollar a partir de la cuarta semana de gestación, donde surgen las células hematopoyéticas que darán lugar a cada una de las células del sistema. En la quinta semana, las células madre migran al hígado posibilitando la diferenciación de los precursores mieloides y linfoides que dan origen a las células del sistema inmunológico (Torres, et. al., 2017)

Las células y moléculas que conforman el sistema inmune se diferencian y maduran en los órganos linfoides primarios: médula ósea y timo. Los precursores de los linfocitos T se diferencian en el timo y en la semana 12 pueden ser detectados en órganos linfoides secundarios como ganglios linfáticos y bazo, también se pueden encontrar en el tejido conectivo. La médula ósea presenta el marcador proteico CD34 que es expresado por la célula madre hematopoyética, que permiten la diferenciación a partir de la séptima semana de los linfocitos B.

El desarrollo y maduración del sistema inmune se produce luego del nacimiento, la exposición microbiana del ambiente del parto al momento de nacer “constituye el principal estímulo para la maduración postnatal del sistema” (Torres, et. al., 2017, p. 145), ya que permite la colonización de la microbiota de la mucosa intestinal, moldeando el desarrollo del tracto gastrointestinal que luego determinará la composición de la microbiota en la adultez.

El posterior desarrollo del sistema depende de factores ambientales y de cuidado como la lactancia materna. La leche humana contiene moléculas bioactivas, componentes pre y probióticos que posibilitan la exposición a ligandos microbianos favoreciendo el desarrollo y maduración del tracto gastrointestinal y la generación de células que sirven de protección ante agentes patógenos. Esto último tiene que ver con la presencia en la leche de moléculas tales como la inmunoglobulina IgA y citocinas.

A medida que la bebé comienza a interactuar con el ambiente se producen cambios epigenéticos de la conformación del sistema, por lo que las etapas tempranas del desarrollo son cruciales para el proceso de maduración.

Este sistema inmune “se caracteriza por su capacidad de reconocimiento molecular y por mantener la identidad bioquímica de nuestro organismo” (Montserrat Sanz, et. al. 2017,

p. 1370). En ello participan conjuntos de órganos, tejidos, células y moléculas que fueron previamente diferenciadas en los dos tipos de linaje.

El linaje mieloide se encuentra conformado por células propias de los granulocitos, los mastocitos, monocitos y macrófagos. Mientras que al linaje linfoide lo conforman los linfocitos T, B y NK (Natural Killer). Estas células, se pueden estratificar en función de su especificidad de reconocimiento, la presencia o no de recombinación genética, el tiempo de respuesta y los tipos de receptores que expresan (Montserrat Sanz, et. al. 2017), que hacen los dos modos de respuesta del sistema inmune: **innata** y **adaptativa**. Ambas se encuentran conectadas entre sí por una red de citoquinas y hormonas (Torres, Y., et. al., 2017).

Respuestas innatas o inespecífica

La cualidad de “innato” se le atribuye por la característica de los sensores implicados en el reconocimiento de los patógenos, los cuales no necesitan una exposición previa al agente patógeno, ya que se encuentran codificados por “genes en línea germinal que no sufren reordenamiento somático para generar variantes y que reconocen estructuras moleculares compartidas por grupos de microorganismos patógenos” (Díaz, et. al. 2017, p. 1389).

La inmunidad innata se caracteriza por ser la más primitiva y de acción inmediata, es la primera línea de defensa del sistema inmune (Ramos et. al., 2008) que incluye barreras físicas, barreras químicas y componentes celulares y moleculares que no generan memoria inmunológica, preceden a la de la infección y por tanto, dan con un reconocimiento inespecífico de los patógenos.

El primer nivel de defensa lo conforman aquellas superficies protectoras que funcionan como barreras físicas que evitan el ingreso de antígenos al organismo. Se conforma por la piel, las mucosas junto con sus secreciones y los epitelios de las vías respiratorias.

Cuando el agente patógeno logra atravesar estas primeras barreras, se desencadena una respuesta celular defensiva general de inflamación y posterior fagocitosis.

Este mecanismo de defensa se caracteriza por la dilatación de los vasos sanguíneos y posterior aumento del flujo sanguíneo, lo que lleva a la aparición del Sistema Reticuloendotelial, conjunto de células fagocíticas de la sangre (neutrófilos y monocitos/macrófagos).

El reconocimiento del patógeno que desencadena las respuestas defensivas, es posible por receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) que reconocen a los agentes patógenos y generan interacciones con los ligandos de los agentes.

Entre los receptores, están los transmembrana denominados *toll-like receptors* (TLRs), los cuales reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), aquellos ligandos presentes en bacterias, hongos, protozoos y virus. Los receptores activan vías de señalización con la producción de citoquinas (glucoproteínas) “que inducen respuestas efectoras antimicrobianas y de inflamación” (Bautista-Garfias, et. al. 2005, p. 460), posibilitando la invasión de otras células y moléculas para eliminar la infección y reparar el tejido.

Otro tipo de receptores son los CLR (receptores de lectina tipo C), los cuales reconocen glúcidos presentes en las paredes celulares de los microorganismos patógenos, uniéndose de manera independiente o en colaboración con los TLR. En el sistema de defensa, también existen otros tipos de receptores como fMLP, NOD1 y NOD2, entre otros.

Componentes moleculares del sistema inmune innato

Son aquellas moléculas presentes en la sangre y en el líquido extracelular que colaboran en el reconocimiento de los patógenos extracelulares y actúan promoviendo respuestas inmunes innatas.

Estas moléculas se clasifican en citoquinas, péptidos de defensa del huésped (HDP), el sistema complemento, pentraxinas, colectinas y ficolinas (Díaz, et. al. 2017). De las cuales se describirán únicamente tres.

Citocinas o interleucinas (IL)

Son pequeñas proteínas o glicoproteínas solubles secretadas por las células del sistema inmune que regulan la actividad de las células efectoras ante un microorganismo, a través del envío de señales actúan como mensajeros químicos. Las citoquinas estimulan el crecimiento celular y la diferenciación, así como también modulan en la inflamación e inmunidad. Las citoquinas que median en la comunicación entre los leucocitos se denominan *interleucinas* (Kumar, et al., 2015).

Las interleucinas involucradas en la respuesta inmune innata son IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α e interferones (IFN) α y β (Herández-Urzúa y Alvarado-Navarro, 2001).

Existe un tipo de citocinas denominado *interferón (IFN)*, que son un grupo que interfiere en la replicación de las células infectadas o extrañas. A su vez, estimula el sistema inmune con la activación de las células NK y la actividad antiviral.

Péptidos de defensa del huésped

Estos péptidos funcionan como antimicrobianos y como moduladores de las funciones de las células y tejidos del sistema. Se conforman por dos tipos : las catelicidinas y las defensinas. Las *catelicidinas* presentan respuestas que varían en función del agente

patógeno presente, entre ellas están la interacción y destrucción celular (citotoxicidad), y las actividades pro y antiinflamatorias. Estas células se producen en las células epiteliales como la piel, en los neutrófilos, macrófagos, NK y mastocitos. Por otro lado, las *defensinas* se insertan en las membranas microbianas e interrumpen sus funciones, provocando la muerte del patógeno. Estas células también presentan actividades pro y antiinflamatorias. Estudios han demostrado que muchas defensinas son protumerales, promueven el crecimiento y proliferación celular, influyendo en el microambiente del tumor mediante la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la señalización antiapoptótica (Díaz, et. al. 2017).

Asimismo, la desregulación de los niveles de HDP puede llevar a la aparición de otras enfermedades, tales como fibrosis quística, asma, diabetes tipo 1, la artritis reumatoide, dermatitis atópica, entre otras (Díaz, et. al. 2017).

Sistema Complemento

Son un conjunto de proteínas (20 tipos aproximadamente) sintetizadas por el hígado y macrófagos, que circulan inactivas en el plasma. Su activación depende de la presencia de patógenos y el reconocimiento de las moléculas expresadas en la membrana, en tanto distintivo de las células del propio organismo. El complemento dirige la lisis (ruptura de la membrana celular facilitador de la fagocitosis), por medio de la opsonización, es decir, el marcado de los microorganismos para atraer a los actores del sistema inmune, encargados de destruirlos.

Componentes celulares del sistema inmune innato

Los tipos de células que conforman este sistema de respuesta se describirán a continuación.

Granulocitos

Son células de tipo glóbulo blanco que contienen abundantes gránulos pequeños localizados en su citoplasma, con presencia de enzimas. Pertenecen al linaje mieloide y se clasifican en neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Éstas son células que presentan un papel relevante en la transición entre la inmunidad innata y la adaptativa.

Neutrófilos

También denominados *Polimorfonucleares* (Toche, 2012), son un tipo de célula más abundante en la sangre, representan un 60-70% de los leucocitos, con una vida media de entre 2-3 días. Constituyen la primera línea de defensa contra el patógeno como herramienta fagocítica. Estas células tienen como principal función la fagocitosis y lisis de

hongos y bacterias extracelulares, gracias a las enzimas lisosomales presentes en sus gránulos. Reconocen receptores Fc para la inmunoglobulina IgG, CD32 y CD64 (Toche, 2012; Monserrat Sanz, et. al. 2017). Los neutrófilos se reclutan rápidamente en el foco de infección, dado que la presencia de infección conduce a la liberación de citocinas (G-CSF y GM-CSF) por parte de los macrófagos presentes en los tejidos que estimula la producción de grandes cantidades de neutrófilos por la médula ósea. En condiciones de inflamación, liberan citoquinas y quimiocinas.

Eosinófilos

Este tipo de célula pequeña que representa en un 2-5% los leucocitos en el torrente sanguíneo y en las mucosas de las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias. Son células que si bien se diferencian en la médula ósea, presentan su propia unidad formadora de colonias eosinófilas a través del precursor CFU-Eo y las citoquinas GM-CSF, IL-3 e IL-5 (Monserrat Sanz, et. al. 2017). Cumple una función citotóxica en la protección de infecciones por parásitos no fagocitables. Sus gránulos contienen especies tóxicas (proteínas MBP, ECP, peroxidasas y neurotoxinas) que se liberan a la superficie del patógeno.

Presentan receptores de membrana Fc específicos para la inmunoglobulina IgE y la IgA que recubren los parásitos. Este tipo celular también contribuye al desarrollo de la patología alérgica.

Basófilos

Son células de leucocitos que se localizan en el torrente sanguíneo en un 0,2-0,5%, pero en condiciones de inflamación se encuentran en los tejidos. Tienen una vida corta. Al igual que los eosinófilos, presentan su propia línea de diferenciación mielocítica y conformación de colonias a través del precursor CFU-B junto con la citoquina IL-3.

Estas células son responsables de la inducción a las respuestas inflamatorias alérgicas, también cumplen un papel defensivo ante los parásitos. Presenta receptores Fc de IgE, para el complemento y TLR.

Mastocitos

Son células que se caracterizan por ser de las primeras barreras defensivas innatas, ya que se localizan en la mayoría de los tejidos del cuerpo como el conectivo, en la dermis, mucosas del tracto digestivo, en los vasos sanguíneos, linfáticos y los nervios. Al igual que otras células, precede del mismo precursor hematopoyético, pero tiene la particularidad de madurar fuera de la médula ósea, adquiere un fenotipo en consecuencia del microambiente en el que se va a localizar (Monserrat Sanz, et. al. 2017).

No se presentan en grandes cantidades pero ante su activación frente a un agente patógeno, promueven una gran liberación de moléculas tóxicas y proinflamatorias.

Los mastocitos presentan histamina (neurotransmisor de acción vasodilatador) en sus gránulos, y son responsables de iniciar la inflamación, así como también, de las reacciones alérgicas junto con otras reacciones severas del sistema inmune. En su superficie, presentan receptor Fc FcHRI, expresando IgE.

Monocitos y macrófagos

Los monocitos son células de leucocitos presentes en la circulación sanguínea en un 5-10%, con una vida media de entre 6-8 horas a 3 días máximo. Estos permanecen vigilantes del tejido vascular, encontrándose también en los tejidos periféricos. Tiene la característica de ser incapaces de replicarse en la sangre periférica o en ausencia de inflamación.

Su principal función es iniciar la inflamación y fagocitar el agente patógeno (bacterias, hongos y parásitos). En la sangre se encuentran tres subpoblaciones, *monocitos clásicos* encargados de la degradación del patógeno; *inflamatorios* que se encargan de los procesos inflamatorios; y los *reguladores*, inmunomoduladores positivos o negativos del sistema inmune.

Posterior a la diferenciación mielocítica en la médula ósea, a través de precursores tales como M-CSF, GM-CSF y la IL-3, pueden producir monoblastos, promonocitos y macrófagos, esta última diferenciación se produce en los tejidos y es el estado final de los monocitos.

Los macrófagos son morfológicamente más grandes, y se encuentran en tejidos conectivos, pulmonares y hepáticos. Tienen como función principal la fagocitación de los microorganismos; la bacteria es ingerida al interior de la célula por compartimentos vesiculares donde es atacada de forma citotóxica con enzimas lisosomales.

Presenta receptores TLR en su superficie, lo que le permite reconocer los agentes patógenos, que tiene efectos de activación y posterior liberación de citoquinas (TNF-DIL1E, IL-8) que promueven la inflamación y reclutamiento celular.

Los monocitos y los macrófagos tienen un papel en la reparación y desarrollo de los tejidos (conjuntivo y óseo) lesionados a través de la estimulación de células madres locales.. También participan en la orientación de la remodelación vascular.

Linfocitos natural killer (NK) o células asesinas

Son células que pertenecen al linaje linfoide, siendo un subtipo de linfocito implicado en la primera línea de defensa frente a células anómalas o infectadas como bacterias,

células neoplásicas e infecciones víricas. Se localizan en la circulación sanguínea, como en la mucosa, debajo de la dermis y en el bazo.

Las NK son tienen la cualidad de ser citotóxicas, eliminan células tumorales sin una presentación antigénica previa, es decir, no requiere histocompatibilidad. Para ello secretan perforinas y granzimas (moléculas citotóxicas) que provocan lisis y apoptosis (muerte programada) de las células diana tumorales, por lo que presentan actividad antitumoral preventiva del cáncer. Las NK también segregan citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Células dendríticas

Son células que morfológicamente tienen aspecto arborescente, similares a las dendritas de las neuronas, lo que explica su nombre. Se localizan debajo de la dermis y todas las mucosas, en los tejidos linfáticos, de los pulmones, el hígado y los riñones. En estos tejidos permanecen en estado inactivo y en una etapa de diferenciación inmadura, su maduración depende del procesamiento del patógeno.

Se caracterizan por ser células presentadoras de antígeno, se encargan de detectar el patógeno por medio de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), posibilitado por el proceso de macropinocitosis (endocitosis transitoria) que junto a la activación de receptores de membrana pueden diferenciar los microorganismos patógenos (pese a que ellos muten y evolucionen). Una vez que procesan el antígeno, lo trasladan a los órganos linfoides para presentarlo, activando los linfocitos T y dirigiendo su diferenciación. Por lo que enlazan el sistema inmune innato con el sistema inmune adaptativo.

Respuestas adaptativa o específica

La inmunidad adaptativa le confiere al sistema inmune un mecanismo de respuestas específicas a determinados antígenos, que es posible a partir de la memoria inmunológica y la histocompatibilidad de determinadas células que lo conforman.

Las reacciones antígeno-específicas están mediadas por los linfocitos T y B, células que maduran luego de establecerse el primer contacto con el agente patógeno y se desarrolla el gen específico de reconocimiento del antígeno. Cuando el microorganismo atraviesa la primera barrera de defensa, es fagocitado y a través de células presentadoras de antígenos (APC) es presentado a los linfocito T, en los cuales se produce una recombinación de diversos segmentos genéticos que transcriben y traducen los receptores proteicos posibilitadores del reconocimiento del antígeno, los BCR (B cell receptor) y TCR (T cell receptor) (Prieto Martín, et. al, 2017). Esta presentación del antígeno también se puede dar en los linfocitos B, los cuales producen los anticuerpos concretos y específicos.

Células presentadoras de antígenos, son aquellas que endocitan los antígenos extracelulares y los presentan a los efectores, como es el caso de las *células dendríticas*, los *macrófagos* y los *linfocitos B*. Dentro de éstas, también se encuentran aquellas que son estimuladas por mediadores proinflamatorios como el interferón, que procesan los antígenos y se los presentan a los linfocitos helper (explicado más adelante), es el caso de las células endoteliales y los fibroblastos.

Se podría decir que esta inmunidad tiene un mecanismo de respuesta más lento, y ante un segundo contacto con el antígeno, se inicia el reconocimiento por receptores proteicos de reconocimiento específico, provocando la aparición de moléculas transductoras de la señal de unión al antígeno, que proliferan con el clon de la célula que reconocen para que intervengan los linfocitos T o B y produzcan miles de copias idénticas de un tipo de receptor clonotípico (Prieto Martín, et. al, 2017).

La inmunidad específica se puede subdividir en *Inmunidad mediada por células* (Linfocitos T) e *Inmunidad humoral* (Linfocitos B-anticuerpos).

Linfocitos T: Inmunidad mediada por células

Esta inmunidad es responsable de la defensa ante patógenos intracelulares y se caracteriza por el ataque directo al patógeno, donde el linfocito T es la célula efectora.

Los linfocitos T se forman en el órgano linfóide timo (lo que explica que sean tipo T) a partir de un precursor pluripotencial (timocito) originado en la médula ósea. En la primera fase del desarrollo filogenético del ser humano, el timo produce los linfocitos T, donde maduran a partir de la recombinación genética y se produce la diferenciación. La capacidad progenitora del timo comienza a disminuir a medida que pasan los años, permaneciendo como espacio anatómico funcional donde se localiza la célula inactiva o inmadura.

Los linfocitos T maduros se encuentran en la sangre, representando un 60-70%, y en los órganos linfáticos periféricos (ganglios linfáticos, bazo, cutáneos y mucosos). Existen tres poblaciones de este tipo de linfocitos que presentan diferentes funciones:

Linfocitos T colaboradores (helper) que activan los linfocitos B y la posterior producción de anticuerpos. También activan otros linfocitos como los fagocitos, para destruir microbios.

Linfocitos T citotóxico (CLC) que destruyen las células infectadas.

Linfocitos T reguladores son aquellos que regulan la respuesta inmune e impiden reacciones contra células propias.

La maduración del linfocito T se produce ya que las células presentan segmentos de genes de receptor para el antígeno, los cuales son recombinados cuando se presenta un antígeno por medio de una APC. Estos receptores de antígenos que son recombinados

genéticamente son los TCR, los cuales presentan dos regiones, una constante y una de unión al antígeno y por tanto, variable. Está última región es la que interactúa y reconoce antígenos peptídicos presentes en moléculas denominadas complejo principal de histocompatibilidad (CPH) que se sitúan en la superficie de las moléculas APC (Kumar, et al., 2015).

Complejo mayor de histocompatibilidad, se conforma por péptidos, moléculas denominadas *antígeno leucocítico humano* (HLA) (Kumar, et al., 2015) y los mismos son fundamentales para el reconocimiento de los agentes patógenos por el leucocito T. Tienen como función principal presentarle fragmentos peptídicos de los antígenos para que los reconozcan.

La maduración y diferenciación de los linfocitos T se da en función de las moléculas del CPH, a las cuales se dice que están restringidos (Prieto Martín, et. al, 2017). Se clasifican en dos poblaciones en función a las moléculas de CPH que presentan:

Clase I: presentan antígenos virales y tumorales intracelulares. Son reconocidos por los linfocitos T CD8+ (citotóxicos o NK), encargados de eliminar el antígeno por medio de liberación de citotóxicos.

Clase II: presentan antígenos que derivan de microbios extracelulares y proteínas solubles con pequeñas cadenas de aminoácidos, son reconocidos por los linfocitos T CD4+ (colaboradores o helper), los cuales una vez que se activan segregan citocinas que dirigen la actuación del sistema inmune.

Por tanto, los linfocitos T reconocen antígenos procesados enzimáticamente por el organismo y posteriormente presentados por las APC. A diferencia de los linfocitos B que los reconocen intactos.

Linfocitos B: Inmunidad humoral

Esta inmunidad es responsable de la defensa ante patógenos extracelulares que son reconocidos por los linfocitos B y sus anticuerpos, los cuales se unen al antígeno, neutralizándolos e impidiendo que infecten a la célula.

Los linfocitos B se forman a partir de precursores presentes en la médula ósea, encargada de producirlos durante toda la vida de la persona, con la particularidad de que su elaboración disminuye conforme aumenta la edad. Los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas (inmunoglobulinas) capaces de producir anticuerpos, siendo el único tipo celular capaz de producirlos.

Los linfocitos B vírgenes o inactivos permanecen en el órgano linfóide primario hasta que son activados por el complejo receptor de antígenos BCR, compuestos de moléculas de inmunoglobulina (Ig) ancladas a la membrana, que se originan por la

transcripción de un gen funcional mediante el proceso de recombinación somática (Montserrat Sanz, et. al. 2017). Este proceso es posible por la característica morfológica del BCR, el cual presenta una región denominada Fab, que es variable y se une al antígeno por medio de su epítipo y otra región constante o Fc que asume las funciones efectoras caracterizadas por el tipo de Ig conformado (IgM, IgD, IgG, IgA e IgE) (Sanz, 2000). Existen copias idénticas de un único clonotipo de BCR que reconoce solo un tipo de antígeno.

Para que la activación suceda y se produzcan células secretoras de anticuerpos o de memoria, primero reciben una señal a través del BCR tras el reconocimiento del antígeno. Posteriormente se da una segunda señal coestimuladora que puede suceder por dos vías:

Vía de activación timo dependiente, son aquellas que requieren de la ayuda del linfocito T. En estas respuestas, los linfocitos B endocitan el antígeno que reconocen como extraño, lo degradan y se lo presentan a las moléculas de clase II del CPH, permitiendo el reconocimiento de los linfocitos T helper, los cuales se activan y secretan citoquinas estimuladoras del linfocito B (Kumar, et al., 2015). Ante la activación, las células B proliferan y se diferencian en células plasmáticas secretoras de antígenos (Montserrat Sanz, et. al. 2017).

Vía de activación timo independiente, se da cuando los receptores BCR reconocen epítopos (determinantes antigénicos idénticos o repetitivos) de los antígenos, que funcionan de señales activadoras por medio de la transducción en el interior de la célula B (Montserrat Sanz, et. al. 2017). Para que el BCR reconozca el antígeno, se deben de dar múltiples de uniones de moléculas antigénicas sobre este.

La activación de las células B lleva a la diferenciación de linfocitos B de memoria que poseen “receptores de superficie con mayor afinidad por el antígeno” (Brüel, et. al., 2014, p. 411) o células plasmáticas capaces de segregar inmunoglobulinas (anticuerpos) específicas.

Según lo explica Castés (2018) las inmunoglobulinas se diferencian en cinco tipos en función de su forma, tamaño y secuencia de aminoácidos:

Inmunoglobulina G: es la más abundante en el organismo, corresponde al 80% del total de inmunoglobulinas. Es un tipo de anticuerpo contra bacterias y virus.

Inmunoglobulina A: corresponde al 13% del total de inmunoglobulinas y actúa como anticuerpo protector de las superficies y los conductos secretores.

Inmunoglobulina M: corresponde al 6% del total de inmunoglobulinas. Es el primer anticuerpo generado para actuar en la respuesta primaria a través de la activación del complemento.

Inmunoglobulina D: constituye el 1% de la población de inmunoglobulinas

Inmunoglobulina E: tiene una concentración inicial muy baja de 0,002%, que aumenta en procesos alérgicos. p65

Definidos los sistemas que participan en la activación fisiológica en respuesta al estrés, es pertinente desarrollar la caracterización de las misma.

Respuestas fisiológicas del estrés

Las respuestas fisiológicas al estrés están reguladas, en primer lugar, por el sistema nervioso central, encargado de coordinar y activar tres mediadores de la adaptación al agente estresor: el sistema neuroendocrino, el sistema nervioso simpático y el sistema inmune y junto con ellos, interaccionan funcionalmente diversos neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas.

Cuando se presenta un estímulo nuevo que puede ser amenazante, el cuerpo se prepara para responder a éste en base a codificación sensorial (McEwen, 2020) que determina de qué se trata, lo que puede activar dos vías. La primera vía, es la más rápida e inmediata y corresponde a la activación del sistema simpático adrenal y el hipotálamo (SMA) (Lemos, 2015). La activación de esta vía provoca la segregación de dopamina que reacciona con la hormona cortisol, generando en las glándulas suprarrenales la estimulación de secreción de adrenalina desde la médula suprarrenal. La adrenalina prepara al cuerpo para la lucha o huida a través del aumento de la tasa cardíaca, la frecuencia respiratoria y el flujo sanguíneo dirigido a los músculos (Gómez-González, 2006).

Asimismo, también se activa el locus coeruleus, lo que produce el aumento de la secreción de noradrenalina en la amígdala, corteza prefrontal e hipocampo, las cuales son las principales áreas límbicas encargadas de llevar a cabo los procesamientos cognoscitivos y emocionales que median entre el estresor y la respuesta del organismo. Se produce la activación de la alarma y vigilancia, el organismo pasa a estar alerta, incrementando las respuestas fisiológicas y conductuales.

La amígdala es la principal estructura en la conformación de la memoria emocional, por lo que la activación de ésta permite el procesamiento emocional del estresor, y así, la formación de la memoria del miedo. Cuando se presentan eventos traumáticos que llevan a un estrés postraumático, es la estructura implicada en la persistencia y recurrencia del recuerdo del evento (Gomez, B. y Escobar, A., 2002).

En la segunda vía efectora que corresponde al eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, también participa el hipotálamo, y es el responsable de la liberación de glucocorticoides al torrente sanguíneo (Nadal y Armario, 2010). El eje se activa en el núcleo paraventricular (PVN), donde las neuronas a través de sus axones envía señales para la sintetización y liberación de la hormona corticotropina (CRH), neurohormonas que se encuentran en la corteza prefrontal, el cíngulo, amígdala, núcleo accumbens, estría terminalis, materia gris periacueductal, locus coeruleus y rafe dorsal - núcleo serotoninérgico - (Monroy y Palacios, 2011). La CRH liberada llega por medio del sistema porta hipofisiario (capilares sanguíneos que conectan al hipotálamo con la hipófisis) al lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis), provocando la liberación de la hormona ACTH (adrenocorticotrofina) la cual viaja por el torrente sanguíneo; este polipéptido tiene receptores en la zona fascicular de la corteza suprarrenal (parte exterior de la glándula suprarrenal), donde genera la estimulación de la secreción de los esteroides de colesterol, que viajan a la mitocondria, teniendo como resultado la síntesis y posterior liberación del cortisol, hormona que actúa a nivel metabólico generando movilización de energía, lo cual contribuye a aumentar la vigilancia, enfocar la atención y la formación de la memoria (Monroy y Palacios, 2011).

La liberación de cortisol regula la concentración de CRH y ACTH a través de retroalimentación negativa, lo que es posible por los receptores de glucocorticoides presentes en el cerebro, cuando el nivel del mismo llega a determinado umbral se inhiben los circuitos de la hipófisis y el hipotálamo.

La secreción de cortisol también actúa en el sistema inmune, favoreciendo la translocación de linfocitos en monocitos y linfocitos natural killer (NK) (Lemos, 2015), los cuales participan en las respuestas ante infecciones.

Cuando el agente estresor se mantiene en el tiempo, el organismo entra en un estado de resistencia (fase dos) donde responde en la búsqueda de un equilibrio dinámico u homeostático entre el medio interno y externo, que le permite la adaptación a las exigencias del estresor. Esto es posible gracias a la **alostasis**, respuesta fisiológica para mantener la estabilidad del organismo, la cual se diferencia de los parámetros fisiológicos homeostáticos como los del oxígeno o el pH en la sangre; en la alostasis la funcionalidad de los parámetros se expresa en la variabilidad que sirve de medio para la adaptación a las demandas externas e internas (McEwen & Gianaros, 2011).

Alostasis

El concepto de alostasis fue propuesto por Sterling y Eyer (1988) para referirse a los procesos fisiológicos de regulación y adaptación que permiten mantener la homeostasis en

ambientes en constante cambio. Es un concepto que toma en cuenta las circunstancias diarias cambiantes a las que nos enfrentamos los seres humanos y cómo nuestro organismo debe de adaptarse a ellas para mantener la estabilidad.

En otras palabras, la *alostasis* refiere a un proceso dinámico donde, por medio de cambios fisiológicos o conductuales, el organismo busca responder eficientemente y adaptarse a las demandas cotidianas del momento, generando un nuevo equilibrio. La adecuación a las demandas ambientales es mediada por la información previamente almacenada sobre experiencias anteriores, lo que permite una regulación eficiente (Sterling, 2011). La forma en cómo se percibe una situación, está mediada por la historia de vida de la persona, los eventos importantes y aquellos antecedentes de trauma y abuso (McEwen, 1998) que participan en la valoración de una amenaza.

Los procesos dinámicos están conformados por los sistemas alostáticos: el sistema nervioso autónomo, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, el sistema cardiovascular, el metabolismo y el sistema inmunitario; aquellos que se activan para responder ante un agente estresor, ya sea psíquico o físico, interno o externo. Junto a ellos también participan los mediadores biológicos primarios como los glucocorticoides, la adrenalina y las citoquinas proinflamatorias que promueven la adaptación del individuo.

Dichos sistemas se activan e inician una respuesta neuroinmunoendocrina que conduce a la adaptación para lograr un nuevo punto de equilibrio que da lugar al período de recuperación donde cesa la activación (Pilnik, 2010).

Cuando la *alostasis* es ineficaz, es decir, no se logra la adaptación, o cuando la respuesta se prolonga en el tiempo y no se da el período de recuperación, se produce un costo para el organismo o **carga alostática**, que implica una sobreactivación de los sistemas y un desbalance químico de los mediadores.

Con la carga alostática se produce un desgaste o agotamiento de los sistemas, junto con un manejo ineficiente de los mecanismos hormonales, que conlleva a alteraciones biológicas tales como síndrome metabólico, fatiga, irritabilidad e insomnio. Está desregulación fisiológica lo que a largo plazo puede ser la causa de patologías; “la sobreexposición a mediadores del estrés neural, endocrino e inmunológico puede tener efectos adversos en varios sistemas de órganos y provocar enfermedades.” (McEwen, 1998, p. 172).

Según McEwen, neuroendocrinólogo que acuñó el término de carga alostática, tanto ésta como la *alostasis* están mediadas por la evaluación SNC del evento amenazante y los comportamientos consiguientes, que luego desencadenan las respuestas fisiológicas necesarias para enfrentarlo. La interpretación de amenaza en un evento y cómo se responde a ella tiene que ver con acontecimientos tempranos y las primeras experiencias de estrés, así como también, los eventos de trauma y abuso que hacen la historia individual

de cada persona. Factores socioculturales y socioeconómicos también participan en cómo son valoradas las situaciones de peligro.

Estrés temprano y apego

Anteriormente se mencionó la importancia de los primeros años de vida en el desarrollo epigenético de las niñas, y cuán determinante es el ambiente psicosocial y por sobre todo, los cuidados sensibles de la madre o cuidadora primaria que hacen a su entorno inmediato.

Según lo comentado, es un período de conformación de la arquitectura cerebral, por lo que las experiencias vividas en esta etapa serán determinantes para el desarrollo de los circuitos neuronales, la expresión de ciertos genes y las modificaciones químicas (Bonet, 2019).

Esto tiene que ver con el concepto de neuroplasticidad y la capacidad del cerebro de adaptarse y responder flexiblemente a los estímulos ambientales, generando cambios a nivel bioquímico y de las conexiones neuronales (Kandel, 2007; Luecken, 2004). Según McEwen (2020) se producen re combinaciones cerebrales neuroprotectoras denominadas *plasticidad adaptativa*, donde se da la retracción de las dendritas (reducción progresiva) y pérdida de sinapsis en el hipocampo, la amígdala medial y la corteza prefrontal medial, que se caracterizan por ser áreas sensibles al estrés.

En otras palabras, en los primeros años de vida el cerebro experimenta cambios en su desarrollo moldeados por factores psicofísicos ambientales, que entran en interacción con las predisposiciones genéticas e inciden en el remodelamiento neuronal (Dubourdiou, 2017, p.75).

Por tanto, las situaciones de estrés o amenaza como experiencias tempranas, junto con los cuidados sensibles influyen directamente en los sistemas autorregulatorios de las respuestas fisiológicas del estrés y por consecuencia, cómo éstos se desarrollan en función de la reactividad, es decir, la vulnerabilidad ante los estresores y el umbral de tolerancia para la activación.

Las niñas que crecen en patrones de vínculos inseguros son más vulnerables a presentar problemas de regulación (García & Ibañez, 2007). De acuerdo a los postulados Fonagy (1997) para que las niñas puedan autorregular sus estados fisiológicos, es necesario que puedan interpretar y organizar su propia experiencia, para ello es necesaria la sensibilidad de la cuidadora primaria, quien contiene la primer experiencia, representa el estado emocional de la niña y lo refleja en la interacción activando el desarrollo de las

neuronas espejo y por tanto, de los circuitos neuronales implicados en la integración del cuerpo, las vivencias emocionales y la regulación de las emociones (Cryan, et. al., 2017); esto promueve un mapeo representacional o representación simbólica de su experiencia a partir de la internalización, se promueve una percepción de sí misma y un reconocimiento de su estado. Cuando las madres reflejan una preocupación exacerbada, producen una representación que se convierte en una fuente de miedo, lo que se ancla en la memoria y lleva a la activación de respuestas fisiológicas de estrés en situaciones similares.

Las niñas que reciben un estilo de cuidado desorganizado e impredecible, con descuidos en la atención e indisponibilidad física, denominado por González de Rivera y Revuelta (1979) como “microabandonos”, crean modelos mentales donde el mundo es interpretado como un lugar poco predictivo, en el cual no pueden influir (González de Rivera y Revuelta, 1979) y por tanto, toda situación tiene el potencial de convertirse en una amenaza, lo que lleva a la hipervigilancia y la tendencia a evaluar las amenazas en situaciones ambiguas (Luecken, 2004, p. 181). A su vez, estudios han demostrado que los apegos inseguros son un factor de riesgo que se manifiesta en depresión en personas adultas (Widom, et. al., 2017).

Los cuidados negligentes y los vínculos maternales inseguros o desorganizados, generan respuestas desadaptativas que impactan en la hiperreactividad al estrés (Martínez y García, 2011) a partir de la sobreactivación del sistema regulador del eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal (HHA) y neurovegetativo (Dubourdieu, 2017), que incrementa los niveles de hormonas del estrés como CRH, ACTH y el cortisol, los cuales no pueden ser controlados por cuenta propia. Si estos niveles se mantienen en un período prolongado de tiempo, pueden producir alteraciones en el desarrollo de los circuitos cerebrales y un posterior fracaso en los sistemas alostáticos (Águila-Escobedo, 2015).

Según Dubourdieu (2017), el estrés y la cascada de reacciones bioquímicas y hormonales que produce, son uno de los modificadores epigenéticos más importantes que pueden dañar la arquitectura del cerebro en desarrollo, generando cambios a nivel biológico o comportamental y repercutiendo emocional y cognitivamente, lo que promueve el desarrollo de psicopatologías a largo plazo como depresión, ansiedad, déficit de atención, trastorno de personalidad, entre otras (Águila-Escobedo, 2015). De acuerdo a los estudios de Luecken (2004), estas patologías pueden generar recombinaciones o alteraciones epigenéticas que pueden aumentar la vulnerabilidad al estrés en la edad adulta.

Cuando la bebé o la niña experimenta un evento que requiere de la contención materna o de la figura primaria para calmar la activación fisiológica, actúa de tal modo que convoca la presencia materna. Cuando ésta no responde, deja a la niña en un estado

crónico de estrés y confusión (Lecannelier, et. al., 2011). La ausencia materna conforma apegos inseguros donde la bebé carece del amparo y contención en estados de adversidad, en consecuencia, se produce la limitación de creación de receptores de cortisol o glucocorticoides (GR) en el hipotálamo, lo que provoca un desajuste en el sistema de frenado o retroalimentación negativa (McEwen, 1998) y por tanto, una presencia elevada de cortisol basal. Esto también influye en los niveles de cortisol circadianos, dado que tampoco se crean suficientes mineralocorticoides (MR), encargados de la regulación.

Las niñas que carecen de las regulaciones externas de la madre o cuidadora principal, muestran niveles elevados de cortisol en la sangre, aún en situaciones que no son de amenaza, debido a un estado de alerta constante, presentando una predisposición a reaccionar hiperreactivamente ante cada situación de desafío (Luecken, 2004). Niveles elevados de cortisol llevan a incrementaciones de la frecuencia cardiaca, alteración del flujo y la presión sanguínea (Muncio-Ramírez, 2007), también se asocian a un envejecimiento acelerado, mayor riesgo de deterioro cognitivo, enfermedades cardiovasculares e infecciosas (Luecken, 2004, p. 172). Otra consecuencia de los niveles basales elevados de cortisol es la atrofia del hipocampo (McEwen, 2000), órgano con grandes concentraciones de receptores de cortisol.

El hipocampo participa en la memoria verbal, declarativa, espacial y contextual, por lo que el deterioro de este órgano y el consecuente daño del lóbulo temporal medial puede llevar a la aparición de amnesia infantil (Vales, 2011). Asimismo, disminuye la confiabilidad y precisión de los recuerdos contextuales (McEwen 1998; 2000). Éste cumple un papel clave en la integración de las respuestas cognitivas, neuro-hormonal y neuroquímica en el estrés y las emociones (Muncio-Ramírez, 2007).

El hipocampo junto con la amígdala establecen estados emocionales a los recuerdos, por lo que un deterioro de estos puede llevar a recordar eventos con grandes cargas de emociones, es decir, se produce un sesgo emocional de los recuerdos (McEwen, 1998). tanto la atrofia reversible, como el daño permanente, causan impedimentos significativos en la memoria. De este modo, lo que puede aparecer al principio es una amnesia infantil, debido al daño en el lóbulo temporal medial

Los estados de estrés de la bebe se pueden rastrear desde los primeros minutos de vida, en el *Período Sensitivo* denominado por Pinto (2007), donde predomina un estado de alerta que requiere de la contención materna para ser apaciguado. El llanto de la bebé estimula la segregación de la hormona prolactina en la madre, que promueve la producción de leche, facilitando el amamantamiento de la bebé. El calostro (líquido previo a leche materna) es una fuente de linfocitos T, linfocitos B, macrófagos e inmunoglobulinas, que junto con la lactancia ininterrumpida durante los primeros 6 meses, modulan el sistema

inmunitario previniendo de enfermedades como asma bronquial, gastrointestinales, autoinmunitarias, obesidad, diabetes de tipo I y II, entre otras (Pinto, 2007). La lactancia y el acto de amamantamiento también inciden en la frecuencia cardíaca, en el contacto táctil en la temperatura y nivel de actividad y la estimulación vesicular por acunamiento (Cyan, et. al., 2017).

A su vez, tanto la lactancia como estos primeros momentos de la interacción de la díada madre-bebé, principalmente el período comprendido entre el trabajo de parto y los 3 primeros días de posparto marcan los primeros pasos para la conformación de apego y la construcción del vínculo afectivo o unidad simbólica madre-bebé (Pinto, 2007; González de Rivera y Revuelta, 1979). Por lo que, las disfunciones en la conformación de la relación por parte de la madre, pueden ser perjudiciales para el desarrollo de la bebé.

Las madres que se sienten incompetentes para criar y amamantar a sus bebés, no logran interpretar y discriminar sus estados, esto tiene que ver con la imposibilidad de empatizar y poca capacidad mentalizadora (Cyan, et. al., 2017), por lo que no pueden diferenciar las razones del llanto y la búsqueda de atención, lo que puede llevar a la depresión y posterior interrupción de la lactancia. Los estados emocionales maternos son transmitidos a la bebé, provocando estados de tensión, rechazo materno, alteración del ritmo de sueño y alimentación. Esto provoca estados de apego inseguros, tanto evitativos como desorganizados, que influyen directamente en el desarrollo de la capacidad mentalizadora, llevando a dificultades para discernir sus propios estados mentales con los estados mentales de otras personas, lo que trae aparejado la imposibilidad de diferenciar los estados internos de los externos (Cyan, et. al., 2017).

En consecuencia, todo estímulo externo será reactivo y dará con hiperactivaciones de los sistemas del estrés, provocando carga alostática, que según McEwen (1998) puede ser calificada en función de biomarcadores de los sistemas biológicos reguladores como los sistemas cardiovascular, metabólico, endocrino e inmunológico. Asimismo, Widom y colaboradores (2017) argumentan que la calidad de los apegos y cuidados afectan en el funcionamiento de los sistemas anteriormente mencionados. En relación a esto, se puede decir que los apegos desorganizados se asocian con mayores niveles neuroendocrinos de estrés y angustia, como aumento del cortisol basal. Mientras que los apegos evitativos, se asocian con desregulaciones en la frecuencia cardíaca.

En base a lo desarrollado hasta aquí, se puede concluir que los cuidados disfuncionales o negligentes que no propician de apegos seguros, tienen consecuencias en la capacidad de afrontar las situaciones de estrés y por tanto, en las modulaciones de los estados fisiológicos activados.

Es pertinente agregar que las modulaciones disfuncionales del eje HHA, influyen negativamente en el sistema inmunológico, ya que tiene efectos supresores en la inmunidad celular y por consecuencia, una creciente vulnerabilidad a contraer infecciones, debido a alteraciones en las secreciones de anticuerpos, en los niveles de NK (linfocitos natural killer), en las funciones de los linfocitos T helper y en la reactividad de los macrófagos y eosinófilos (McEwen, 1998; Lemos 2015). Lo que explica las enfermedades consecuentes de los apegos inseguros y las fallas regulatorias anteriormente mencionadas.

Niveles elevados de cortisol repercuten en la activación de citoquinas proinflamatorias, por lo que repercute en los procesos inflamatorios que pueden llevar a alergias respiratorias (asma), artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, entre otras (Mascoso, 2009).

Estrés y sistema inmune

Una activación prolongada de la respuesta del estrés puede conducir a daños en el tejido donde se está produciendo la acción inmunológica. Para que esto no suceda, existe un linfocito T especializado (Treg) en regular la activación del sistema inmune, que determina cuándo debe cesar la respuesta (Castés, 2018).

Una vez el agente patógeno es eliminado se da la inducción de apoptosis en los linfocitos efectores de la respuesta, permitiendo que el sistema inmune vuelva a su estado de reposo (Kumar, et al., 2015).

Determinados estados fisiológicos pueden repercutir en los linfocitos T moduladores de la activación del sistema, que pueden tener consecuencias patológicas a nivel del organismo. En el apartado del *estrés temprano* se mencionó la repercusión de la activación fisiológica prolongada del estrés en el sistema inmune. Por lo que a continuación se desarrollará con más detalle.

Cuando el organismo se expone a una fuente de estrés, el sistema nervioso central busca mantener la homeostasis a través de respuestas fisiológicas, por medio de la coordinación de los sistemas nervioso autónomo, endocrino e inmune (Gomez-González y Escobar, 2002). Como ya fue mencionado anteriormente, se efectúan respuestas por dos vías posibles. Las respuestas de lucha o huida se activan a partir de la vía simpática y la posterior segregación de las hormonas catecolaminas (adrenalina y la noradrenalina); mientras que las respuestas más mediadas se dan a partir de la activación del hipocampo en la vía neuroendocrina, que libera hormonas glucocorticoides (cortisol) (Gomez-González y Escobar, 2002).

Para que el sistema inmune responda adecuadamente a la constante exposición de microorganismos patógenos, es necesario un gasto energético elevado (Castés, 2018), que en situaciones de estrés prolongado o crónico debe de ser modulado por las hormonas del sistema endócrino (catecolaminas y glucocorticoides), encargadas de inhibir los sistemas con mayor gasto energético, como es el caso del sistema inmune. La inhibición de los sistemas es necesaria para poder destinar la mayor parte de la energía a los sistemas encargados de mantener la homeostasis (McEwen, 1998; Gomez-González y Escobar, 2002; Lemos, 2015).

La supresión de la respuesta inmunológica puede conducir a infecciones o enfermedades, ya que el cuerpo queda expuesto a agentes patógenos.

La modulación del sistema inmune está mediada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, la médula suprarrenal y la inervación a los órganos inmunes. Las hormonas catecolaminas son inmunomoduladoras que funcionan como potenciadores en las funciones del sistema inmune en situaciones de estrés agudo (Lemos, 2015). Según lo trae Castés (2018), cuando el estrés se prolonga en el tiempo, la presencia de estas hormonas (catecolaminas) indica la supresión de las respuestas del sistema inmune. Asimismo, la presencia de cortisol en el organismo tiene por consecuencia la inhibición del sistema inmune (p.95-6).

En los estados de estrés agudo, las catecolaminas como la adrenalina y la noradrenalina tienen efectos en las funciones inmunocelulares, éstas producen un aumento de las células NK y de los linfocitos T Helper. Asimismo, estas hormonas junto con los neuropéptidos sirven de mensajeros químicos y receptores de neurotransmisores para los linfocitos T y B, los macrófagos, neutrófilos y las células NK.

A su vez, el estrés agudo produce una redistribución de los linfocitos y macrófagos a las periferias de los vasos sanguíneos y dentro de los órganos como los ganglios linfáticos y la médula ósea, que permite contrarrestar las infecciones. Cuando esto se prolonga en el tiempo, a causa del estrés crónico, genera inmunodepresión (Solano y Velásquez, 2012). También, en condiciones de estrés elevado, un neuropéptido denominado NPY, puede inhibir la actividad y cantidad de las células NK (Solano y Velásquez, 2012), aumentando la vulnerabilidad de proliferación de células tumorales (Ramos, 2008; Castés, 2018). En esta inhibición también participa la hormona cortisol.

Por otra parte, los glucocorticoides presentan receptores localizados en las membranas de los linfocitos T y los macrófagos, lo que permite regularlos. La disminución de esta hormona por resistencia glucocorticoides, puede desembocar en enfermedades autoinmunes, inflamatorias o infecciosas (Solano y Velásquez, 2012). En estados

fisiológicos inducidos por estrés crónico, el cortisol puede actuar como inmunosupresor de los linfocitos y los macrófagos, inhibiendo las interleuquinas que favorecen la diferenciación de los linfocitos T y B, también puede inhibir la presentación del antígeno (por el macrófago) y la producción de factores activadores de proliferación de células plasmáticas T (Ramos, 2008). La presencia elevada de cortisol, también tiene consecuencias en los niveles de IgA en la saliva (barrera protectora contra virus y bacterias), y en la relación de los linfocitos NK o citotóxicos (CD8) y los linfocitos T helper (CD4) (Castés, 2018).

Reflexiones finales

El presente trabajo final de grado ha comenzado con la introducción de cuán importantes son las etapas tempranas de vida de la niña para su desarrollo ontogenético y cómo participa y/o repercute su ambiente inmediato en éste, principalmente la madre o cuidadora principal.

Las experiencias tempranas y los vínculos afectivos en los primeros años de vida cumplen un papel determinante en la estructuración mental y en el desarrollo de otras estructuras y sistemas que hacen a la filogenia humana. Las interacciones tempranas acompañadas de las predisposiciones genéticas y la neuroplasticidad, posibilitan las sinapsis neuronales claves para la conformación de la red arquitectónica del cerebro. Por lo que, es posible considerar a la madre o cuidadora primaria y posteriormente a otras figuras que hacen al ambiente inmediato de la niña, como andamios de su desarrollo ontogenético.

En el trabajo se tomó en cuenta la Teoría del Apego y la conformación de lazos afectivos, que a grandes rasgos, se pueden considerar como reguladores de los estímulos ambientales de estrés y de la reactividad del estrés en las niñas.

Pero, ¿qué sucede cuando estas figuras no propician de moduladoras y por lo contrario, son fuentes de estímulos de estrés para las niñas? ¿Qué pasa con su desarrollo y cómo repercute en las estructuras fisiológicas del estrés? Es mucha la bibliografía que considera que los ajustes disfuncionales en los componentes neuroendocrinos reguladores del estrés repercuten de manera significativa en las respuestas inmunológicas.

El cortisol es una de las hormonas producidas en respuesta a estímulos estresantes que más se manifiesta en las niñas que no desarrollaron correctamente los sistemas moduladores del estrés por negligencias en los cuidados tempranos.

Cuando la madre no actúa de moduladora del estrés, no se logran desarrollar la cantidad suficiente de receptores del estrés en el hipocampo y en el hipotálamo, los cuales permiten detener la producción de cortisol a partir de retroalimentación negativa cuando ya

no es funcional para el organismo. Por lo que, en respuesta al estrés, se segregan altos niveles de cortisol.

Esta glucoproteína repercute en el correcto funcionamiento del sistema inmune, dado que genera la inhibición de muchos de los componentes que lo conforman.

Por lo que, la presencia elevada de cortisol puede generar daños irreparables a nivel del organismo, repercutiendo en la salud de las personas adultas y principalmente, en las niñas en desarrollo.

En relación a esto, se pueden considerar los aportes de Castés (2018), sobre las modificaciones epigenéticas producidas a partir de la adaptación a las demandas del ambiente tanto interno como externo, modificaciones que pueden englobar cambios químicos directos en el ADN o sobre los aminoácidos de las proteínas histonas (posibilitadora de la forma compacta del cromosoma). Lo que puede explicar el desarrollo de enfermedades cuando se irrumpe de forma crónica el balance homeostático del organismo.

Estas consideraciones permiten dar cuenta que los primeros cuidados, el establecimiento de vínculos afectivos y las interacciones tempranas no sólo importan en la constitución psíquica de la niña, sino que son claves para posibilitar un correcto desarrollo del organismo.

Durante todo el trabajo me he situado desde un enfoque Psiconeuroendocrinoinmunológico, en tanto permite romper con la dicotomía de las enfermedades mentales y enfermedades físicas, entendiendo la condición psicosomática que nos constituye como seres humanos.

Considero pertinente atender los primeros años de vida desde una perspectiva integral, considerando aspectos psicológicos y biológicos, así como ambientales y culturales, poniendo el foco en las figuras que hacen y configuran los espacios posibilitadores o inhibidores de su desarrollo.

Referencias

Ader, R., Cohen, N., Felten, D., (1995). Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system , 345(8942), 99–103. doi:10.1016/s0140-6736(95)90066-7

Ainsworth, M. D. S. (1989). Attachments beyond infancy. *American Psychologist*, 44, 709-716

Amorín, D. (2015). *Cuadernos de Psicología Evolutiva Tomo I. Apuntes para una posible psicología evolutiva*. Montevideo: PsicolibrosWaslala.

Ara Comín, M. (2012) El vínculo de apego y sus consecuencias para el psiquismo humano. *Intercambios, papeles de psicoanálisis*, 29, 7-17. Recuperado de <https://raco.cat/index.php/Intercanvis/article/view/353994>

Bautista-Garfias, Carlos Ramón y Mosqueda Gualito, Juan Joel (2005). Papel de los receptores tipo toll en la inmunidad innata y su implicación en medicina veterinaria. *Veterinaria México*, 36 (4), 453-468. ISSN: 0301-5092. Recupero de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42336407>

Bakker, L., Rubiales, J., López, M. Percepción de estrés escolar y ritmo circadiano de cortisol en niños con TDAH. *Arch Neurocién (Mex)* 2012; 17 (1): 39-44. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2012/ane121c.pdf>

Bleichmar, S. (2002). El cuerpo como modelo de una impasse. *Revista uruguaya de Psicoanálisis*. Recuperado de <https://www.apuruguay.org/apurevista/2000/1688724720029502.pdf>

Bleichmar, S. (2001). La infancia y la adolescencia ya no son las mismas. Qué se conserva hoy de la infancia que conocimos. Recuperado de <https://www.elpsicoanalitico.com.ar/num3/autores-bleichmar-infancia-adolescencia.php>

Brüel, et. al. (2014). *Geneser Histología*. Editorial Panamericana

Boron, W. y Boulpaep E. (2017). Organización del sistema endocrino en *Fisiología médica* (3.ª ed., pp. 974-89). Elsevier España, S.L.

Bowlby, J. (1963). Pathological mourning and childhood mourning. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 11(3), 500–541. <https://doi.org/10.1177/000306516301100303>

Bowlby, J. (1973). *Apego y pérdida*. Volumen 2: Separación: ansiedad e ira. Nueva York, NY: Libros básicos.

Bowlby, J. (1977). The making and breaking of affectional bonds. *The British Journal of Psychiatry*, 130(3), 201-210.

Bowlby, J. (1980). *La pérdida afectiva*. Buenos Aires: Paidós.

Bowlby, J. (1998). *El apego y la pérdida*. Tomo 1: El apego. Barcelona: Paidós

Cannón, W. (1915). Cambios corporales en el dolor, el hambre, el miedo y la rabia. Nueva York, NY : Appleton

Cannón, W. (1949). Lo que nos hacen las emociones fuertes. En W. Dennis (Ed.), *Lecturas de psicología general* (pp. 146–157). Prentice-Hall, Inc. <https://doi.org/10.1037/11352-024>

Carbonell, O. A. (2013). La sensibilidad del cuidador y su importancia para promover un cuidado de calidad en la PRIMERA infancia. *Ciencias Psicológicas*, 7(2), 201-207. Recuperado de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-42212013000200008&lng=es&tlng=es.

Castés, B. (2018). *Inmunoalfabetízate y toma el control de tu salud. Psiconeuroinmunología o cómo apropiarte del sistema inmunológico*. Editorial Edaf.

Castañó-Loaiza, L.X., Gallego-Ospina, C. D., García-Aguirre, J.F. & Orrego-Cardozo, M. (2021). Trastorno por estrés postraumático y epigenética. Metilaciones en genes asociados al estrés. *Tesis Psicológica*, 16(2) 1-28. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8094320>

Cuatrecasas Cambra G. (2009). Estrés y dolor crónico: una perspectiva endocrinológica [Stress and chronic pain: An endocrine perspective]. *Reumatología clínica*, 5 Suppl 2, 12–14. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.04.001>

Cryan, GM., Taborda, RA., Sadurní-Brugué, M.; Sadurní-Brugué, G. (2017). Entornos multidisruptivos, traumatizantes y propiciadores de manifestaciones violentas en el mundo contemporáneo analizados desde investigaciones interrelacionadas. *Universidad de Buenos Aires. Facultad de Psicología; Investigaciones en Psicología*. 22 (1), 7-21

Del Águila-Escobedo, Aníbal. (2015). Violencia y estrés durante la infancia: ¿está en juego nuestro futuro ?. *Acta Médica Peruana* , 32 (2), 71-83. Recuperado de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172015000200002&lng=es&tlng=en.

Díaz Martín, D.; Úbeda Cantera, M.; López Suárez, A.; Álvarez de Mon Soto, M. (2017). *Respuesta inmune innata y sus implicaciones fisiopatológicas*. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1388–1397. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216302347>

Dubourdieu, M. (2017). *Psicoterapia Integrativa PNIE. Psiconeuroinmunoendocrinología. Integración cuerpo-mente-entorno*. Editorial Psicolibros Waslala.

García-Quiroga, M. & Ibáñez-Fanes, M. (2007). Apego e Hiperactividad: Un Estudio Exploratorio del Vínculo Madre-Hijo. *Terapia psicológica*, 25(2), 123-134. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48082007000200003>

Gómez GB, Escobar A. (2006) Estrés y sistema inmune. *Rev Mex Neuroci*. 7 (1), 30-38. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=13986>

González-Albarrán, O.; Fraile, J.; García Robles, R. (2000). Fisiología de las glándulas suprarrenales. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 8(21), 1097–1101. doi:10.1016/S0304-5412(00)70206-X

González, J. L. (1979). El estrés en la infancia. Karpos, Madrid, 165-193. Recuperado de <https://luisderivera.com/wp-content/uploads/2012/02/1979-EL-ESTRES-EN-LAINFANCIA.pdf>

González-Serrano, F., Castro, C., Lasa, A., Hernanz, M., Tapia, X., Torres, M., Ibañez, B. (2012). *Las representaciones de apego y el estrés en las madres de niños nacidos pretérmino de muy bajo peso a los 2 años.* , 76(6), 0-. doi:10.1016/j.anpedi.2012.01.003

Goleman, D. (1995) *Emotional intelligence*. New York: Bantam.

Heather M. Burke; Mary C. Davis; Christian Otte; David C. Mohr (2005). *Respuestas de la depresión y el cortisol al estrés psicológico: un metaanálisis.* , 30 (9), 846–856. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.02.010

Kandel, E. (2007). *Psiquiatría, psicoanálisis y la nueva biología de la mente*. Editorial Ars Médica.

Kumar, V., Aster, JC., Fausto, N. & Abbas AK. (2010). Capítulo 6. Enfermedades del sistema inmunitario. *Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional*. Novena Edición.

McEwen B. S. (2000). Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 22 (2), 108–124. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00129-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00129-3)

McEwen, Bruce. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 338: 171-9. The New England Journal of medicine. 338. 171-9. doi: [10.1056/NEJM199801153380307](https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307)

Measelle, JR., Ablow, JC. (2017). Contributions of early adversity to pro-inflammatory phenotype in infancy: the buffer provided by attachment security. *Attachment & Human Development*, 1(20), 1–23. doi: [10.1080/14616734.2017.1362657](https://doi.org/10.1080/14616734.2017.1362657)

Monroy Cortés, B. y Palacios Cruz, L. (2011). Resiliencia: ¿Es posible medirla e influir en ella?. *Salud mental*, 34(3), 237-246. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252011000300007&lng=es&tlng=es.

Monserrat Sanz, J.; Gómez Lahoz, A.M.; Sosa Reina, M.D.; Prieto Martín, A. (2017). *Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato*.

Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12(24), 1369–1378.
<https://doi.org/10.1016/j.med.2016.12.006>

Monserrat Sanz, J.; Gómez Lahoz, A.M.; Paule Peral, L.; Prieto Martín, A. (2017). Componentes celulares y organización tisular del sistema inmune adaptativo. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1379–1387.
<https://doi.org/10.1016/j.med.2016.12.006>

Monteleone, AM., Patriciello, G., Ruzzi, V., Fico, G., Pellegrino, F., Castellini, G., Steardo, L., Monteleone, P., Maj, M. (2018). Insecure Attachment and Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis Functioning in People With Eating Disorders. *Psychosomatic Medicine*, 80(8), 710–716. doi: 10.1097/PSY.0000000000000629

Moscoso, M. (2009). De la mente a la célula: impacto del estrés en psiconeuroinmunoendocrinología. *Liberabit*, 15(2), 143-152. Recuperado de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-48272009000200008&lng=es&tlng=es

Nadal, R., y Armario, A. (2010). Mecanismos de susceptibilidad al estrés. *Hipertensión y riesgo vascular*. 27(3), 117–124. [doi:10.1016/j.hipert.2009.05.008](https://doi.org/10.1016/j.hipert.2009.05.008)

Léger, J. (2010). Hipófisis. *EMC, Pédiatré*, 45(3), 0–16.
[https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(10\)70171-2](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(10)70171-2)

Lemos, M. (2015). La teoría de la alostasis como mecanismo explicativo entre los apegos inseguros y la vulnerabilidad a enfermedades crónicas. *Anales de Psicología / Annals of Psychology*, 31(2), 452–461. <https://doi.org/10.6018/analesps.31.2.176361>

Luecken, Linda & Lemery-Chalfant, Kathryn. (2004). Early caregiving and physiological stress response. *Clinical psychology review*. 24. 171-91. 10.1016/j.cpr.2004.01.003.

Paola, Toche P. (2012). *Visión panorámica del sistema inmune*. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 446–457. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70335-8](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70335-8)

Pérez-Escamilla, Rafael, Rizzoli-Córdoba, Antonio, Alonso-Cuevas, Aranzazú, & Reyes-Morales, Hortensia. (2017). Avances en el desarrollo infantil temprano: desde

neuronas hasta programas a gran escala. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 74(2), 86-97. <https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2017.01.007>

Ponce, J. (2017). Atención temprana en niños con trastornos del neurodesarrollo. *Propósitos y Representaciones*, 5, (1), 403 – 422.

Prieto Martín, A.; Barbarroja Escudero, J.; Haro Girón, S.; Monserrat Sanz, J. (2017). *Respuesta inmune adaptativa y sus implicaciones fisiopatológicas. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1398–1407. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.12.008>

Quintero, E. R., y Rodríguez-Gómez, R. (2016). La importancia del vínculo en la infancia: entre el psicoanálisis y la neurobiología. *Ciencias de La Salud*, 14 (2), 261–281.

Reguera, E. (2014). Apego, cortisol y estrés en adulto. *Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 35 (125), 53-77.

Rico-Rosillo, María Guadalupe, & Vega-Robledo, Gloria Bertha. (2018). Sueño y sistema inmune. *Revista alergia México*, 65(2), 160-170. <https://doi.org/10.29262/ram.v65i2.359>

Russek, LG, Schwartz, GE El sentimiento de cuidado de los padres predice el estado de salud en la mediana edad: un seguimiento de 35 años del estudio de maestría del estrés de Harvard. *J Behav Med* 20, 1–13 (1997). <https://doi.org/10.1023/A:1025525428213>

Sanz, E.; de la Hera, A. (2000). *Receptores de inmunoglobulinas en linfocitos B y sus precursores. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 8(25), 1261–1270. [https://doi:10.1016/S0304-5412\(00\)70248-4](https://doi:10.1016/S0304-5412(00)70248-4)

Selye H (1936): *A syndrome produced by diverse nocuous agents*. *Nature*

Sousa, Maria Bernardete Cordeiro de; Silva, Hélderes Peregrino A.; Galvão-Coelho, Nicole Leite (2015). *Estudos de Psicologia (Natal)*, 20, (1), 2 - 11. <https://doi.org/10.5935/1678-4669.20150002>

Sterling, P. y Eyer, J. (1988). Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. En S. Fisher & J. Reason (Eds.), *Handbook of life stress, cognition and health* (págs. 629–649). John Wiley & Sons. Recuperado de

https://www.researchgate.net/publication/232601628_Allostasis_A_New_Paradigm_to_Explains_Arousal_Pathology

Sterling, P. (2011). Allostasis: A Model of Predictive Regulation. *Physiology & behavior*, 106, 5-15. 10.1016/j.physbeh.2011.06.004.

Trucco, Marcelo. (2002). Estrés y trastornos mentales: aspectos neurobiológicos y psicosociales. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 40 (Supl. 2), 8-19. Recuperado de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-92272002000600002&script=sci_arttext

Torres, Y., Bermúdez, V., Garicano, C., Vilasmil, N., Bautista, J., Martínez, MS. & Rojas-Quintero, J. (2017). Desarrollo del sistema inmunológico ¿naturaleza o crianza?. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 36(5),144-151. ISSN: 0798-0264. Recuperado de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55954942005>

Valarezo Encalada, Charly Marlene, Celi Rojas, Sonia Zhadira, Rodríguez Guerrero, Diana Belén, & Sánchez Gahona, Viviana Catherine. (2020). Caracterización general y evolución de la personalidad en la primera infancia. *Horizontes Revista de Investigación en Ciencias de la Educación*, 4(16), 469-482. Recuperado de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2616-79642020000400010&lng=es&tlng=es.

Vega-Arce, M., & Nuñez-Ulloa, G.. (2017). Experiencias Adversas en la Infancia: Revisión de su impacto en niños de 0 a 5 años. *Enfermería universitaria*, 14(2), 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.reu.2017.02.004>

Vales, L. (2011). Psicobiología del estrés. En M. S. Leira (Ed), *Manual de bases biológicas del comportamiento humano* (pp. 179 - 183). Universidad de la República. [https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/21091/1/Manual-de-bases-bio%CC%81gicas-del-comportamiento-humano\(1\).pdf#page=177](https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/21091/1/Manual-de-bases-bio%CC%81gicas-del-comportamiento-humano(1).pdf#page=177)

Widom, CS., Czaja, SJ., Kozakowski, SS., Chauhan, P. (2017). Does adult attachment style mediate the relationship between childhood maltreatment and mental and physical health outcomes?. *Child Abuse & Neglect*, (76), 533-545 . [doi:10.1016/j.chiabu.2017.05.002](https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2017.05.002)

Winnicott, DW (1963). Dependencia en el cuidado infantil, en el cuidado infantil y en el marco psicoanalítico. *Revista Internacional de Psicoanálisis*, 44 (3), 339–344.

Zegarra-Valdivia, Jonathan, & Chino Vilca, Brenda. (2017). Mentalization and the Theory of Mind. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 80(3), 189-199.

<https://dx.doi.org/10.20453/rmp.v80i3.3156>