

Psiconeuroinmunología: breve panorámica

Sandra M. Camelo Roa*
Universidad Santo Tomás

Recibido: Abril 14 de 2005
Revisado: Abril 28 de 2005
Aceptado: Mayo 13 de 2005

Resumen

Desde los terrenos de la psiconeuroinmunología, la presente revisión se propone una mirada panorámica a sus principales postulados, líneas de investigación, resultados y perspectivas. Para ello, inicialmente se abordaron algunos aspectos históricos de la relación entre la vida psíquica y la salud; posteriormente, se revisaron aspectos como la fisiología del sistema inmune especificando los tipos de inmunidad adquirida e inmunidad natural. Temas como las interacciones entre el sistema inmune y cerebro fueron revisados desde la evidencia experimental y resumidos en cuatro grupos: condicionamiento de la respuesta inmune, lesiones cerebrales, estrés e inmunidad y emociones e inmunidad. Finalmente, se contemplaron algunos métodos para el estudio del sistema inmune como los ensayos *in vitro*, citometría de flujo y ensayos *in vivo*. Como observaciones finales, toda la literatura sugiere que existe relación entre el sistema inmune y diversos estados psíquicos. Pero aún surgen preguntas de esta indiscutible relación sin tener una respuesta satisfactoria.

Palabras clave: psiconeuroinmunología, sistema inmune, inmunidad, cerebro.

* Correspondencia: sandracamelo@correo.usta.edu.co; samicamelo@hotmail.com

Abstract

From the lands of the Psychoimmunology, the present revision intends a panoramic look to its main postulations, investigation lines and perspectives. Therefore, some historical aspects about the relationship between psychic life and health were approached initially; later on aspects like the physiology of the immune system were revised specifying kinds of both, acquired and natural immunity. Subjects as interactions among immune system and brain were revised from the experimental evidence, and summarized in four groups: immune-response conditioning, brain injures, stress and immunity, and at last emotions and immunity. Finally were contemplated some methods for the study of the immune system as the rehearsals *In vitro*, effusion cytometry and rehearsals alive. As final observations, the whole literature suggests relationship among immune system and diverse psychic states. Nevertheless, some questions from this unquestionable relationship even arise without having a satisfactory answer.

Key words: psychoneuroimmunology, immune system, immunity, brain.

Introducción

Las relaciones entre la vida psíquica y la salud o la enfermedad física han sido intuitivas desde siempre. La sabiduría popular ha consagrado su relación biunívoca, aunque no pueda (ni pretenda) darle soporte explicativo: para el hombre de la calle, el dolor psíquico (preocupaciones, engaños amorosos, angustia, miedo) conduce a estados de enfermedad. Y viceversa, las enfermedades (especialmente el dolor físico persistente) conducen a la depresión, la angustia y el sufrimiento.

El mundo científico ha tratado de develar los mecanismos de esta relación. Desde comienzos del siglo XX, surgió el concepto de enfermedad psicosomática, que englobaba una serie de patologías claramente orgánicas en las cuales, sin embargo, la causa primera parecían ser ciertas actitudes y rasgos de la personalidad (Lipowski, 1986). En ese grupo se incluyeron enfermedades, como la hipertensión arterial, el infarto del miocardio, la migraña, la úlcera péptica, el colon irritable y el asma bronquial. La explicación se encontró rápidamente gracias a la obvia relación anatómica del Sistema Nervioso Central

(sede de la actividad psíquica) y el Sistema Nervioso Autónomo (porción independiente de la voluntad, que se encarga de gobernar el funcionamiento visceral). Las primeras hipótesis, surgidas principalmente de las toldas psicoanalíticas, sugirieron que ciertas "fijaciones" y "regresiones" en etapas específicas del desarrollo psicosexual provocaban un mal funcionamiento crónico de ciertos órganos, el cual desembocaba finalmente en la patología precisa.

La investigación posterior nunca confirmó plenamente la suposición que, ya desde el comienzo, parecía un tanto ingenua. Sin embargo, sí confirmó la existencia de cierta tendencia, más o menos estable a lo largo de la vida de cada ser humano, a responder ante el estrés crónico con el mal funcionamiento de un determinado sistema que parece estar genéticamente predispuesto. Freud había llamado a esa fragilidad heredada la "complacencia somática". Hoy quizá lo llamaríamos un sistema corporal más vulnerable.

Otras observaciones espontáneas de entonces y muchas anotaciones científicas posteriores han sugerido una estrecha relación entre los estados psíquicos y la incidencia aumentada de cier-

tas enfermedades no psicósomáticas; por ejemplo, con algunas formas de cáncer (Lewis, O'sullivan y Barraclough, 1994; Spiegel, 1993; Solomon y Moos, 1964; Bahnson, 1969), con algunas infecciones (Strauss, Komaroff y Wedner, 1994) y con el desenlace rápidamente fatal de enfermedades como la tuberculosis (Day, 1951) y el VIH/Sida.

En este caso, no resultó fácil imaginar un mecanismo de conexión entre la psique y el soma. Sobre todo porque el sistema encargado de la defensa contra la infección (el mismo que media el reconocimiento y destrucción temprana de las células neoplásicas), el sistema defensivo o sistema inmune, se concebía desde su descubrimiento como un sistema independiente, sin conexión precisa con el sistema nervioso.

El descubrimiento de las conexiones anatómicas neurales ha sido el resultado de investigaciones relativamente recientes (Wick, 1993; Ader, Cohen y Felten, 1995). Pero son tan sutiles esas conexiones que siguen aún -con todo el avance de las técnicas neuroanatómicas y neurofisiológicas- sin ser clara e inequívocamente disecadas (Ader, Felten y Cohen 1991; Solomon y Moos, 1965). Muchos textos de inmunología hablan aún de la inmunidad como una respuesta adquirida por contacto con los antígenos "sin relación con el sistema nervioso" y dedican poca o ninguna atención a los fenómenos ambientales que, procesados por el sistema nervioso, puedan influir sobre la respuesta inmune, aunque sean difíciles de interpretar psiconeurológicamente (Fox y Newberry, 1984; Cooper y Watson, 1991).

Pero los avances en otras áreas, especialmente la endocrinología y la bioquímica cerebral, han sugerido otras formas de conexión entre los dos sistemas: hormonas y neurotransmisores (Nelson, 1996; Kandel, Jessell y Schwart, 1996; Greenspan y Strewler, 1997; Alcaraz y Gumá, 2001). Además, han contribuido a visualizar una red de relaciones entre Sistema Nervioso Central, Sistema Nervioso Autónomo, Sistema Endocrino y Sistema Inmune, de tal inextricabilidad que queda poco

lugar para la duda acerca de la existencia de mecanismos que puedan explicar las populares relaciones entre psicología y enfermedad (Black, 1995; Dunn, 1995; Blalock, 1984; Belloch, Sandín y Ramos, 1995).

Sobre la base de estas explicaciones, y a partir de numerosas observaciones experimentales razonablemente controladas, se erigió en los últimos treinta años un edificio teórico que aún se tambalea sobre sus bases, pero que resulta insoslayable para el mundo científico y, en particular, para el psicólogo: la psico-neuro-inmunología.

Ella ha sido definida como el campo que estudia las relaciones bidireccionales entre la conducta, el cerebro, el sistema inmune (Ader, Felten y Cohen, 1990) y sus consecuencias clínicas (Solomon, 1998); también es conocida con los términos de neuropsicoimmunología (Solomon, 2001). Pese a su relativa juventud, el campo es ya extenso e inabarcable en pocas páginas. La presente revisión se propone una breve mirada panorámica a sus principales postulados, líneas de investigación, resultados y perspectivas.

El sistema inmune

Llamamos sistema inmune al conjunto de células, tejidos y órganos encargados de la protección del cuerpo contra la invasión de patógenos como bacterias, virus, hongos y parásitos. Ya se señaló que el sistema puede, además, detectar y destruir las células que se han tornado neoplásicas. Estas funciones se realizan gracias a la existencia, en las células inmunes, de receptores altamente específicos para ciertas moléculas de los invasores, y también por una rica red de comunicación intercelular que incluye interacciones directas célula a célula y señalización usando sustancias solubles. El sistema patrulla todos los tejidos del cuerpo y se moviliza hacia los sitios específicos donde se produce una invasión. De modo que tiene una gran movilidad.

Sus células, conocidas genéricamente como glóbulos blancos, se originan en la médula ósea, junto a todas las otras células sanguíneas (glóbulos rojos y plaquetas). Allí, las células originales tienen dos vías de diferenciación: una de ellas, la vía linfoide, da origen a los linfocitos maduros en sus tres variedades principales (linfocitos B, linfocitos T y células asesinas naturales -NK-); la otra línea, la vía mieloide, da origen a otras células sanguíneas que también participan del sistema inmune, como los granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos, según su tinción) y los granulocitos (principalmente monocitos). Todos ellos actúan englobando a las bacterias y destruyéndolas dentro de sí. Por eso se conocen como macrófagos (Sadock y Sadock, 2000).

Los linfocitos B maduran en la médula ósea; los linfocitos T en el timo. Después de su maduración salen de estos órganos primarios y circulan por el cuerpo gracias a dos sistemas: al torrente circulatorio y al sistema linfático, y se estacionan en todos los órganos, principalmente en el bazo y en los ganglios o nodos linfáticos.

El sistema responde a la infección con dos tipos distintos de reacción conocidos como inmunidad natural o innata e inmunidad adquirida. Los componentes de la primera actúan de manera relativamente inespecífica y pueden ser, evolutivamente, más primitivos que los linfocitos T y B que median la segunda. La primera respuesta es conocida genéricamente como inflamación.

Inmunidad natural

Sus células no requieren activación previa para ser funcionales (Janeway, 1995; Ezekowitz y Hoffmann, 1996). Los monocitos y los granulocitos destruyen las bacterias y otros parásitos extracelulares engulléndolos y degradándolos. Por eso, se conocen respectivamente como macrófagos y micrófagos. Para que eso ocurra, el microbio tiene que adherirse a la superficie

del fago; esta adherencia ocurre gracias a moléculas de carbohidrato que se encuentran localizadas en su superficie. Al adherirse, la partícula provoca la activación de un sistema de pseudópodos de la célula. A medida que los receptores adyacentes se van adhiriendo secuencialmente a la superficie del microbio, la membrana celular es traccionada alrededor de la partícula como si fuera un cierre de cremallera, hasta que la bacteria queda encerrada en una vacuola (fagosoma). Alrededor de un minuto después, algunos gránulos citoplasmáticos que contienen enzimas líticas se adhieren al fagosoma y liberan su contenido alrededor del microorganismo aprisionado.

La respuesta de inmunidad natural se completa con la producción de una serie de proteínas solubles en el plasma. Ellas realizan varias funciones: favorecen la permeabilidad de las paredes vasculares para facilitar la llegada masiva de los fagos, atraen activamente a estas células hacia el sitio de infección (quimiotaxis), aumentan la adherencia de los microorganismos a los granulocitos recién llegados (opsonización) y promueven su destrucción (lisis) (Alt, 1996). Esa masificación de la respuesta inmunitaria se conoce como inflamación (Gallín, 1987).

Las proteínas inflamatorias más conocidas son el interferón, el complemento y las citocinas. El interferón es una proteína liberada por los macrófagos, que tiene claras propiedades antivirales (inhibe su reproducción). Las citocinas son seis proteínas que se conocen como interleucinas (numeradas secuencialmente y conocidas por sus acrónimos IL-1 hasta IL-6). El complemento es un conjunto de unas veinte fracciones protéicas que se encuentran en el plasma y que se activan en cascada. Se designan con la letra C y un número que refleja el orden histórico de su descubrimiento. La fracción C3 se adhiere a los receptores del microorganismo. Otras fracciones del complemento (C5, C6, C7) se adhieren a él y, juntas, provocan la apertura de canales transmembranales permeables al agua, llevando a la lisis celular (Peña, 1996).

Inmunidad adquirida

Es filogenéticamente más reciente y, por ello, especializada. La respuesta es dirigida por los linfocitos T y B, que actúan de manera distinta. Las células B secretan anticuerpos; las células T son fagocíticas. Por eso, se distinguen dos formas específicas de respuesta: la inmunidad humoral (mediada por anticuerpos -Ac-) y la inmunidad celular.

Una respuesta inmune tiene tres fases conceptualmente distintas: la *inducción*, durante la cual se detecta la presencia de un agente infeccioso; la *activación*, que incluye la proliferación y la movilización de las células inmunes; y una fase *efectora*, en la cual el agente infeccioso es neutralizado y eliminado.

Los Ac son moléculas proteínicas especializadas que sirven de adaptador específico entre el linfocito, el complemento y los fagos. Por eso, cada Ac posee tres sitios activos. Las moléculas de los microorganismos que evocan la producción y reaccionan con los Ac se llaman Antígenos (Ag); son moléculas localizadas en la superficie de los patógenos; pueden ser subunidades virales, enzimas o glucoproteínas de la pared bacteriana. Hoy sabemos que los Ac se forman antes de que haya contacto alguno con el Ag y que es éste quien los selecciona.

El proceso ocurre así: cada linfocito B está programado para elaborar un solo Ac y lo coloca sobre su superficie para que actúe como receptor de Ag. Todos los receptores de Ag de una única célula T o B son idénticos. Cada linfocito tiene sobre su superficie un número de receptores del orden de 100.000. Una familia de linfocitos con idéntico receptor de Ag se llama una línea clonal. La capacidad para el reconocimiento de innumerables Ag depende del vasto número de líneas clonales presentes en cada individuo. Esta es una condición genética. Una persona tiene más de 100 millones de tipos de receptores.

Cuando un Ag penetra el cuerpo se ve confrontado con una enorme colección de linfocitos, cada

uno de los cuales presenta su propio sitio de reconocimiento individual. El Ag sólo se une a aquellos receptores en los que encaja bien. Los linfocitos cuyo Ac recibe un Ag se convierten en células plasmáticas (plasmocitos) formadoras de Ac de la línea clonal al cual pertenece el linfocito activado. La formación de esa línea clonal demora varios días. Los anticuerpos neoformados son la consecuencia de la exposición al Ag. Por eso, hablamos de una respuesta inmunitaria adquirida.

Cuando se elabora una respuesta de Ac contra un agente infeccioso es porque éste se encuentra en el ambiente y es posible encontrarse de nuevo con él. Tiene sentido entonces contar con algún sistema de memoria que permita responder más rápido y en mayor intensidad ante cualquier contacto ulterior. De ese modo, se produce la conocida resistencia ante enfermedades ya sufridas antes, que está en la base de la fabricación de vacunas.

Dado que los Ac diferencian los Ag sobre la base de la complementariedad química, la memoria inducida por un Ag no se extiende a otro Ag no relacionado. El sistema conserva además una memoria de lo propio, puesto que los linfocitos inmaduros se tornan insensibles a través de su contacto previo con las moléculas del huésped. Los linfocitos que reaccionan con los Ag extraños no son afectados, pues sólo establecen contacto después de haber alcanzado la madurez.

Los linfocitos T actúan de otra manera. Ellos se ocupan, sobre todo, de controlar las infecciones intracelulares. También ellos poseen receptores antigénicos individuales (que difieren estructuralmente de los Ac). Estos receptores reconocen el Ag y sufren idéntica explosión clonal para formar células efectoras y células con memoria que proporcionan la inmunidad adquirida específica.

Hay varios tipos de linfocitos T. Los llamados cooperadores liberan citocinas que pueden ayudar a los linfocitos B a elaborar Ac y también activan a los macrófagos. Otros linfocitos T, los citotóxicos, detectan a las células que ya están infectadas por virus y las destruyen antes de que el virus pueda replicarse (Hofer, Duchler y

Houchins, 1992). También liberan interferón que, ya se mencionó, impide la multiplicación viral. Un tercer grupo, los linfocitos asesinos naturales (células NK) tienen receptores inespecíficos que identifican las células infectadas y también pueden destruirlas (Peña, 1996).

Interacciones entre el sistema inmune y el cerebro

La evidencia experimental de las relaciones entre el cerebro y el sistema inmune puede resumirse en cuatro grupos, así: la respuesta inmune puede ser condicionada. La estimulación eléctrica o las lesiones en sitios específicos del cerebro pueden alterar la función inmune. El estrés altera la respuesta inmune y afecta el crecimiento de tumores y el desarrollo de infecciones en animales experimentales. Las experiencias con humanos sugieren que ciertos estados psicológicos y enfermedades mentales se correlacionan con modificaciones de la respuesta inmune.

- *Condicionamiento de la respuesta inmune*

Buena parte de la evidencia acerca de la influencia del sistema nervioso sobre la respuesta inmune surgió de experiencias que indicaban la posibilidad de su condicionamiento instrumental. El experimento original fue realizado por Ader y Cohen y publicado en 1975. Ellos encontraron que después de administrar la droga inmunosupresora ciclofosfamida, pareada con el sabor dulce de la sacarina, la sola ingestión de sacarina impedía la producción normal de anticuerpos ante un Ag (ellos usaron glóbulos rojos de cordero).

Los hallazgos fueron recibidos primero con escepticismo, pero éste fue cediendo a medida que los propios autores y otros grupos de investigadores replicaron el experimento. Desde entonces, la técnica de condicionamiento ha sido usada para lograr múltiples cambios en la respuesta

inmune e incluso para prolongar la vida de ratones con enfermedades como Lupus Eritematoso Sistémico. Sin embargo, la especificidad de la respuesta inmune no es clara y la explicación del mecanismo de condicionamiento no parece fácil. El desarrollo de Ac es el resultado de una larga cadena de eventos que pueden ser influidos por cambios neuroendocrinos, a su vez provocados por el proceso de condicionamiento. Ader mismo lo reconoce así y ha diseñado y realizado experimentos alternativos que tienden a eliminar progresivamente los factores intercurrentes, entre ellos el estrés y la influencia de los corticoides que se secretan durante éste (Ader, 1981).

- *Lesiones cerebrales*

Aunque muchos estudios han indicado que ciertas lesiones cerebrales pueden tener efecto sobre la inmunidad, la literatura al respecto es fragmentaria y compleja. Las lesiones experimentales más efectivas han sido realizadas en el hipotálamo y son generalmente inhibitorias. Parecen ser también efectivas ciertas lesiones en otras áreas límbicas, principalmente el séptum, el hipocampo y la amígdala. También han tenido efecto algunas lesiones corticales, pero parecen depender de la lateralidad. Por ejemplo, Renoux, Renoux, Biziere, Guillaumin, Degenne y Bardos (1985) han encontrado déficit en el número de células esplénicas en la proliferación linfocitaria y en la actividad natural de las células NK, provocando lesiones de la corteza izquierda, pero no de la derecha. Esto podría contribuir a explicar el dato curioso que sugiere que un mayor número de zurdos tienen enfermedades del sistema inmune. Las lesiones en los sistemas noradrenérgicos centrales también parecen alterar varios aspectos de la respuesta inmune.

- *Estrés e inmunidad*

Pueden hacerse glosas a los métodos y a la definición de los términos utilizada en las investigaciones, pero casi nadie discute hoy la afirmación de que el estrés afecta la respuesta inmune (Black, 1994; Gómez, 2000). Ciertamente, el

estrés crónico parece poco saludable (las personas sometidas a él se enferman más), pero los mecanismos que subyacen a esta observación pueden ser muy complejos. Es un hecho bien establecido que el estrés activa la corteza supra-renal y que ésta secreta cortisol. La relación entre estrés e inmunidad ha sido explicada tradicionalmente arguyendo el bien establecido efecto inmunosupresor de los corticoides (Guillemin, Cohn y Melnechuk, 1985). La principal objeción surge de la observación de que las dosis de corticoides utilizadas en la mayor parte de los experimentos son suprafisiológicas. A dosis naturales, los corticoides no sólo no son inmunosupresores, sino que parecen aumentar la respuesta inmune. De hecho, los corticoides pueden no ser el principal mecanismo de inmunosupresión. En condiciones de estrés agudo (por ejemplo, en el caso de estudiantes antes de sus exámenes) una infección puede quedar detenida varios días y la resistencia del sujeto colapsar precisamente cuando la presión termina.

La adrenalectomía (resección quirúrgica de la corteza supra-renal) previa parece evitar los efectos inmunosupresivos del estrés crónico en los animales experimentales. Pero en muchos estudios los efectos persisten a pesar de ella. La adrenalectomía parece ser efectiva en los estudios que examinan la respuesta aguda ante el estrés breve, pero mucho menos importante ante el estrés crónico. Un inconveniente adicional de estos estudios lo constituye el hecho de que la adrenalectomía impide diferenciar los posibles efectos de varias sustancias (esteroides, catecolaminas y otros neuropéptidos) secretadas por la corteza adrenal. Estudios recientes han sugerido un importante papel para las catecolaminas circulantes, las cuales -como se sabe- son producidas por el SNA y la corteza supra-renal (Lewis et al., 1994; Buckingham, Gillies y Cowell, 1997).

¿Cuál es el papel de las catecolaminas? Los linfocitos también tienen receptores alfa y beta adrenérgicos. Y reciben la influencia de las catecolaminas mientras están madurando en el

timo. Los estudios anatómicos han demostrado una inequívoca inervación (es decir, control neural por medio de axones) de muchos órganos inmunes como la médula ósea, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos (Fabris, Marcovic, Spector y Jankovic, 1994).

Los primeros estudios *in vitro* sugerían que los receptores alfa adrenérgicos son estimulantes del sistema, en tanto que los beta adrenérgicos son inhibitorios. Más tarde, ha resultado evidente que los efectos pueden ser más complejos: por ejemplo, el efecto sobre la producción de Ac *in vitro* puede ser separado del efecto sobre las células NK *in vivo*. De hecho, los estudios recientes han sugerido que la actividad de las células NK es regulada *in vivo* por las catecolaminas provenientes del SNA.

Por otro lado, el SNA secreta, además, otros péptidos, entre ellos endorfinas. También se ha descrito la presencia de sustancia P y del Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) en el bazo, el timo y los ganglios linfáticos. Y se ha demostrado que los linfocitos pueden sintetizar varios péptidos. La lista es larga e incluye la mayor parte de las hormonas peptídicas: ACTH, CRF, somatostatina, tirotrina, prolactina, gonadotropina coriónica, endorfinas, encefalinas, sustancia P y VIP. La importancia psicofisiológica de esta producción no es nada clara. Ellos pueden funcionar como mensajeros dentro del sistema inmune.

Las emociones y el sistema inmune

Se han realizado cientos de experimentos que correlacionan la respuesta inmune con ciertos estados psicológicos en humanos (Biondi y Picardi, 1999). Por ejemplo, la muerte de un pariente cercano, que ha sido relacionada con la aparición de síndromes depresivos y con aumento en la morbilidad general (Solomon, 1981). Las experiencias han demostrado que los viudos y viudas tienen una respuesta linfoproliferativa menor y una menor actividad de las células NK.

Otras experiencias han mostrado efectos parecidos en situaciones como separación conyugal o relaciones conflictivas de pareja, así como en la aparición de enfermedades dermatológicas (Paciente, Carpihiello, Rudas, Pilodu y Del Giacco, 1997; Gil, Keefe, Sampson, McCaskill y Rodin, 1987; Djuric y Overstreet, 1995).

Otros estudios han relacionado los altos niveles de estrés (en humanos y ya no en animales de laboratorio) con la respuesta inmune (Valdez y De Flórez, 1985). Los investigadores han sido muy creativos en cuanto a modelos de investigación: han diseñado experiencias muy diversas. La más frecuente, quizá por comodidad de los investigadores, ha sido el estudio del estrés provocado por los exámenes finales en los estudiantes. En decenas de estudios se ha demostrado una disminución de la responsividad inmune (producción de Ac) ante un Ag, un decremento en el porcentaje de linfocitos T y un incremento en los auto-reportes sobre la aparición de enfermedades infecciosas intercurrentes (Vera y Buela, 1999; Díaz y Franceschi, 1996; Herbert y Cohen, 1993; Kiecolt-Glaser y Glaser, 1992; O'Leary, 1990).

En todos estos trabajos es posible discutir la calidad estresante de los experimentos. Algunos autores discuten la definición de estrés que subyace a toda esta experiencia (Gómez, 2000). Pero otros trabajos que intentan corregir las deficiencias (incluir un cuestionario de autorreporte de estrés percibido por el sujeto, por ejemplo) tienen resultados igualmente confirmadores de la relación inmunidad-estado o psico (pato) lógico (Ben-Eliyahu, Yirmiya, Liebeskind, Taylor y Gale, 1991).

Los trabajos han incluido experiencias cotidianas, pero también situaciones simuladas en laboratorio. En ellas se crean situaciones breves de pánico y se obtienen incrementos en la actividad de células NK durante periodos también breves (hasta de 15 minutos). Otros experimentos han analizado la influencia de la variable control sobre la situación ansiógena. Así, los

sujetos que tenían (o creían tener) control sobre la causa de la ansiedad breve (y los sujetos del grupo control) no presentaban disminución en la actividad de los NK, pero sí aquellos que no lo tenían.

Estudios aún más significativos muestran la utilidad de una intervención psicológica; en uno de éstos, por ejemplo, un grupo de estudiantes recibió entrenamiento en técnicas de enfrentamiento del estrés (esto incluía adquisición de habilidades de estudio, desensibilización sistemática y técnicas cognoscitivas) y el otro no. La experiencia demostró que la intervención psicológica modificaba la ansiedad percibida y la proliferación linfocitaria, pero no afectó otras medidas inmunes (hipersensibilidad retardada).

Se ha realizado un enorme número de experiencias que asocian la presencia y evolución del cáncer en humanos (Biondi y Picardi, 1999). Son tantos que para la sola apreciación del impacto de estos trabajos se requiere la realización de estudios metaanalíticos. En general, los estudios han sugerido una disminución de varias respuestas, especialmente la respuesta linfoproliferativa ante mitógenos y la actividad baja de las células NK.

También se ha investigado la respuesta inmune en pacientes con cuadros depresivos. Los resultados coinciden en encontrar una respuesta disminuida. La intensidad de esa respuesta ha sido correlacionada incluso con diagnósticos específicos como depresión monopolar y también con la edad del paciente. Los datos diferenciales parecen reflejar más la intensidad de los síntomas depresivos que una real diferencia etiológica entre los varios cuadros clínicos estudiados.

Vale la pena destacar la complejidad metodológica que tienen estos estudios. En el ambiente clínico muchas de las variables son imposibles de controlar: hospitalización, consumo de psicofármacos, disminución del ejercicio físico, disminución de la ingesta de alimentos, alteraciones en el ciclo de sueño, etc. Algunos de ellos (las alteraciones en el sueño, por ejem-

plo) podrían ser, por sí solos, la causa de la variación inmune que se atribuye a todo el cuadro.

Métodos para el estudio del sistema inmune

- *Ensayos in vitro*

Buena parte de la investigación se ha hecho *in vitro* (Miller, Pearce y Pariente, 2000). Estos estudios pueden ser especialmente útiles para separar los mecanismos directos e indirectos a través de los cuales los factores neuralmente controlados pueden influir sobre la función inmune. Dos de las medidas más ampliamente usadas son: evaluar la capacidad proliferativa de los linfocitos y determinar la capacidad citolítica de los linfocitos T y las células NK.

Para los ensayos de proliferación se extraen células mononucleares del sujeto experimental y se someten *in vitro* a estímulos mitógenos. Normalmente se usan glicoproteínas como la concanavalin A, la fitohemagutina y un lipopolisacárido, como mitógenos. La linfoproliferación es monitoreada por medio de la incorporación de 3H-timidina en el DNA de las células en división. La principal limitación de este método es la notoria variabilidad entre ensayos y la limitada comprensión que tenemos de la relación entre la respuesta proliferativa policlonal a un mitógeno y la respuesta proliferativa clonal selectiva a un antígeno o patógeno específico.

Los estudios con células NK también se han usado ampliamente. En ellos, se incuban las células aisladas de un sujeto *in vitro* junto con células blanco marcadas con cromo 51. La lisis posterior de las células blanco libera el cromo 51 en el medio de incubación y éste puede ser, más tarde, recogido y medido.

- *Citometría de flujo*

El desarrollo de Ac monoclonales contra marcadores específicos de superficie ha sido útil para

monitorizar subclases de células inmunes. Los Ac monoclonales fluorescentes y las células que se ligan a ellos pueden ser detectados por citometría de flujo controlada por métodos láser.

Clínicamente, el método tiene aplicación importante en el monitoreo de la proporción de subtipos de células inmunes en la sangre periférica de los pacientes. Por ejemplo, un rasgo diagnóstico del comienzo del SIDA es el declinar precipitado en la proporción de células CD4+. Experimentalmente, el método puede ser usado para estudiar los efectos de distintos tratamientos y factores ambientales sobre la proporción o número de sub-poblaciones de células inmunes presentes en los varios compartimentos inmunes.

- *Ensayos in vivo*

Los resultados de los ensayos *in vitro* pueden ser difíciles de interpretar porque la relación entre los cambios en estos ensayos y la capacidad del sistema inmune para ejecutar respuestas efectivas *in vivo* es poco clara. Los estudios que exploran el sistema inmune humano han usado cuando menos tres tipos de ensayos para el examen *in vivo*: la respuesta Ac a un Ag modificado, como en el caso de las vacunas, la producción de Ac contra virus latentes y la hipersensibilidad cutánea de tipo retardado.

El examen de la respuesta de Ac ante las vacunas permite una evaluación de todas las fases de la respuesta inmune, incluso la de presentación del Ag, la cooperación entre células T y B y la inmunidad humoral. Las alteraciones de los Ac contra virus latentes (herpes virus, en particular) han sido consideradas un marcador de la reactivación viral secundaria al deterioro en la inmunidad celular. Finalmente, la hipersensibilidad cutánea retardada está basada en la aplicación intradérmica de uno o más Ag. Esto induce una rápida acumulación de neutrófilos, seguida por una más persistente infiltración de células T y de monocitos. La reacción se interpreta midiendo la induración del tejido al cabo de 48 horas.

En el análisis de estos estudios debería tenerse en cuenta que la decisión acerca de cuáles parámetros inmunológicos se miden también influye sobre los resultados. Al comienzo, los investigadores estaban muy interesados en evaluar la proliferación celular ante mitógenos, como la concavalina A y la fitohemaglutinina *in vitro*, pero sus resultados son cuestionables porque pueden ser alterados por un número elevado de influencias extrañas. Actualmente se usa más una medida de las células NK que están implicadas en la evitación del crecimiento de tumores.

Puesto que la mayor parte de los estudios son hechos *ex vivo* (inmunoensayo *in vitro*), debe considerarse como factor importante definir el hecho de si las células pueden ser igualmente alteradas *in vivo*.

Observaciones finales

Parece haber evidencia sustancial acerca de la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso y el sistema inmune. Esa comunicación ocurre seguramente por medio de mensajeros químicos. Muchos de ellos son conocidos hormonas, neurotransmisores y citocinas. Pero, por el momento, entendemos mal los mensajes que transmiten. Ciertos mensajeros del sistema neuroendocrino parecen facilitar (y otros inhibir) las funciones de las células inmunes, pero su especificidad requiere investigación posterior. Las citocinas (como las IL-1) son potentes activadores del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, pero tienen otra enorme variedad de efectos fisiológicos. Igualmente ocurre con las distintas hormonas y, con toda probabilidad, aún están por descubrirse otros neurotransmisores.

Toda la literatura sugiere relación entre el sistema inmune y diversos estados psíquicos (o entre sistema inmune y psicopatología), pero las dos preguntas que surgen de esa indiscutible relación permanecen aún sin tener una respuesta satisfactoria: ¿puede el cerebro (y a través de él, la psicología) ejercer una función de control sobre el sistema inmune? y ¿puede el siste-

ma inmune ser causa de la patología psíquica?

Referencias

- Alcaraz, V. y Gumá, E. (2001). *Neurociencias cognitivas: cerebro y función endocrina*. México: Manual Moderno.
- Alt, F. (1996). *Current opinion in immunology*. 8 Issue, n.1. Articles on Collectins, Defensins, Phagocytosis.
- Ader, R., Cohen, N. y Felten, D.L. (1995). Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 345. 99-103, January 14.
- Ader, R., Felten, D.L., y Cohen, N. (1991). *Psychoneuroimmunology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press.
- Ader, R., Felten, D. y Cohen, N. (1990). Interactions between the brain and the immune system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 30, 561-602.
- Ader, R. (1981). Behavioral influences on immune responses. *Perspectives on Behavioral Medicine*. Weiss, S.M., Herd, J.A. y Fox, B.A. (eds). New York: Academic Press.
- Bahnsen, C. (1969). Second conference on psychophysiological aspects of cancer. *Annals of New York Academy of Science* 164, 307-634.
- Belloch, A., Sandín, B. y Ramos, F. (1995). *Manual de psicopatología*. c. 12: Trastornos psicósomáticos. España: McGraw-Hill pp. 402-436.
- Ben-Eliyahu, S., Yirmiya, R., Liebeskind, J.D., Taylor, A.N. y Gale, R.P. (1991). Stress increases metastatic spread of mammary tumor in rats: evidence for medication by the immune system. *Brain, Behavior, and Immunity*, 5, 193-205. 1991.

- Biondi, M. & Picardi, A. (1999). Psychological stress and neuroendocrine functions in humans: the last two decades of research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 68 (3), 50-114.
- Black, P. (1995). Psychoneuroimmunology: Brain and immunity. *Scientific American*, (Dec), 16-25.
- Black, P. (1994). Immune system -central nervous system interactions: effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38, 7-12. January.
- Blalock, J.D. (1984). The immune system as a sensory organ. *Journal of Immunology* 132, 1070- 1077.
- Buckingham, J.C., Gillies, G.E., y Cowell, A.M. (1997). *Stress hormones and the immune system*. Chichester: John Wiley & Sons, Eds.
- Cooper, C.L., & Watson, M. (1991). *Cancer and stress: psychological, biological and coping studies*. Chichester: John Wiley and Sons.
- Day, G. (1951). The psychosomatic approach to pulmonary tuberculosis. *Lancet*, may 12, 1025-1028.
- Díaz, A. y Franceschi, P. (1996). *Estrés y sistema inmune: un metaanálisis*. Tesis de grado no publicada. Bogotá: Universidad de Los Andes.
- Djuric, V.J., Overstreet, D.H., Bienenstock, J. y Perdue, M.H. (1995). Immediate hypersensitivity in the Flinders rat: evidence for a possible link between susceptibility to allergies and depression. *Brain, Behavior, and Immunity* 9, 196-206.
- Dunn, A. (1995). Interactions between the nervous system and the immune system. En F. Bloom y D. Kupfer (eds). *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press.
- Ezekowitz, R. y Hoffmann, J.A. (1996). Innate immunity. *Current Opinion in immunology* 8, 82.
- Fabris, N., Marcovic, B.M., Spector, N. H. & Jankovic, B.D. (1994). Neuroimmunomodulation: the state of the art. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 741
- Fox, B.H & Newberry, B.H. (1984). *Impact of psychoendocrine system in cancer and immunity*.
- Gallin, J. I. (1987) Disorders of phagocyte function. *Annual Review of Immunology*, 5, 127-151, April.
- Gómez, V. (2000). Relación entre estrés e inmunidad: una visión crítica a la investigación. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 32 (1), 31-45.
- Gil, K.G., Keefe, F.J., Sampson, H.A., McCaskill, C.C. y Rodin, J.E. (1987). The relation of stress and family environment to atopic dermatitis symptoms in children. *Journal of Psychosomatic Research*, 31, 673-684.
- Greenspan, F.S., Strewler, G.J. (1997). *Basic and Clinical Endocrinology*. New York: Prentice Hall.
- Guillemin, R., Cohn, M. y Melnechuk, T., ed. (1985). *Neural modulation of immunity*. New York: Raven Press.
- Herbert, T.B. & Cohen, S. (1993). Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, 55, 364 - 379.
- Hofer, E., Duchler, M. y Houchins, J.P. (1992). Candidate natural Killer cell receptors.

Immunology Today, 13,429.

Janeway, C.A.(1995). Innate immunity acknowledged. *The Immunologist*, 3,198.

Kandel, E., Jessell, T., Schwart, J. (1996). *Neurociencia y conducta*. España: Prentice Hall.

Kiecolt-Glaser. J., & Glaser. R. (1992). Psychoneuroimmunology: Can Psychological interventions modulate immunity? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 41,569-575.

Lewis, C.E., O'Sullivan, C. and Barraclough, J. (1994). *The Psychoneuroimmunology of Cancer*. Oxford: Oxford University Press.

Lipowski., Z.J (1986). Organic mental disorder. En H.Kaplan y B.I.Sadock (eds.) *Modern sinopsis of comprehensive text book of psychiatry*. Iv. Baltimore: Williams & Wilkins.

Miller, A., Pearce, B. y Pariante, C. (2000). Immune system and central nervous system interactions. In B.Sadock y V. Sadock (ed.) *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Nelson, R. (1996). *Psicoendocrinología: las bases hormonales de la conducta*. Barcelona: Ariel

O'Leary, A. (1990). Stress emotion and human immune function. *Psychological Bulletin*, 108,363-382.

Paciente, C.M., Carpihiello, B., Rudas, N., Pilodu, G. y Del Giacco, G.S. (1997). Anxious symptmos influence delayed - type hypersensitivity skin test in subjects devoid of any psychiatric morbidity. *International Journal of Neuroscience*, 79, 275-283.

Peña, J.M.(1996). *Inmunología clínica: bases moleculares y celulares*. Madrid: Libro del año

Renoux, M., Renoux, G., Biziere, K., Guillaumin, J.M., Degenne, D. y Bardos, P. (1985). Lateralized neocortical modulation of the T-cell lineage., In *Neural Modulation of Immunity*, Guillemin, R., Cohn, M., y Melnechick, T. Eds., New York: Raven Press, 81.

Sadock, B. y Sadock, V. (2000). (Ed). *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Solomon, G.F., y Moos, R.H. (1964). Emotions, immunity, and disease: a speculative theoretical integration. *Archives of General Psychiatry*, 11,657-674.

Solomon, G.F. y Moos, R.H., (1965). The relationship of personality to the presence of rheumatoid factor in asymptomatic relatives of patients with rheumatoid arthritis. *Psychosomatic Medicine*, 27, 350-360.

Solomon, G.F. (1981). Emotional and personality factors in the onset course of autoimmune disease, particularly rheumatoid arthritis. In *Psychoneuroimmunology* (1st edn.) (ed. R.A. Ader, D.L. Felten, and N. Cohen), pp. 159-182. San Diego: Academic Press.

Solomon, G.F. (1998). *Immune and nervous system interactions*. Malibu: Fund for Psychoneuroimmunology.

Solomon, G.F. (2001). Psiconeuroinmunología: sinopsis de historia, evidencia y consecuencia. Segundo *Congreso Virtual de Psiquiatría, Interpsiquis 2001*. Mesa redonda Psicósomática 1 febrero-7 marzo.

Spiegel, D. (1993). Cancer and interactions between mind and body. *Journal of the*

Nacional Cancer Institut, e 85, 1198-1205, August 4.

Strauss, S., & Komaroff, A. y Wedner, J. (1994). Immune activation in chronic fatigue syndrome. *Journal of Infectious Diseases* 170, 1-6, July.

Valdez. M., & De Flórez. T. (1985). *Psicobiología del estrés*. Barcelona: Editorial Martínez Roca.

Vera, P. Buela, G. (1999). Psiconeuroinmunología: relaciones entre factores psicológicos e inmunitarios humanos. *Revista Latinoamericana de Psicología, 31, (2), 271-289.*

Wick, G. (1993). Immunoendocrine communication via hypothalamus-pituitary-adrenal axis in autoimmune diseases. *Endocrine Reviews, 14, 539-563, October.*